

**Untersuchung von Bienen- und Wespengiftallergikern nach spezifischer  
Immuntherapie: eine retrospektive Analyse**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

doctor medicinae (Dr. med.)

**vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät**

**der Friedrich-Schiller-Universität Jena**

**von Anne Moeser**

**geboren am 03.04.1981 in Wernigerode**

## **Gutachter**

### **1. PD Dr. med. habil. Margot Henzgen**

Ehemals Klinik für Innere Medizin I

Abteilung Allergologie/Immunologie

Universitätsklinikum der Friedrich-Schiller-Universität Jena

### **2. Prof. Dr. med. Peter Elsner**

Klinik für Hautkrankheiten

Universitätsklinikum der Friedrich-Schiller-Universität Jena

### **3. PD Dr. med. habil. Kirsten Jung**

Praxis für Haut- und Geschlechtskrankheiten, Immunologie, Allergologie,  
Umweltmedizin, Erfurt

**Tag der öffentlichen Verteidigung: 09.07.2012**

**Abkürzungsverzeichnis**

DGAKI	Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie
CCD	cross reactive carbohydrate determinants
IgE	Immunglobulin E, Einheit: kU/l, kiloUnits pro Liter
IgG	Immunglobulin G
IgM	Immunglobulin M
n.s.	nicht signifikant
µg	Microgramm
OR	Odds Ratio, Erkrankungschance
RAST	Radio-Allergen-Sorbent-Test
SAW	Standardabweichung
SIT	spezifische Immuntherapie
spec.	Art (Species)
spp.	Mehrzahl für spec., mehrere Arten einer Gattung
WHO	World Health Organization
ZNS	Zentrales Nervensystem

---

## **Inhaltsverzeichnis**

1	Zusammenfassung .....	7
2	Einleitung .....	9
2.1	Allergie .....	9
2.1.1	Anaphylaxie .....	9
2.2	Insektengiftallergie.....	11
2.2.1	Charakteristika allergieauslösender Hymenopteren.....	12
2.2.2	Insektengifte.....	13
2.2.3	Diagnostik .....	14
2.2.3.1	Kreuzreaktivität.....	15
2.2.4	Erhöhtes Anaphylaxierisiko.....	16
2.2.5	Therapie.....	17
2.2.5.1	Akuttherapie .....	17
2.2.5.2	Langfristige Therapie.....	17
2.2.6	Rezidivrisiko nach Beendigung der spezifischen Immuntherapie .....	20
2.3	Mastozytose und erhöhte basale Serumtryptase .....	24
3	Ziele und Fragestellung .....	27
4	Material und Methoden.....	28
4.1	Grundlagen.....	28
4.2	Patienten .....	29
4.3	Statistische Methoden .....	32
4.4	In-vivo- und In-vitro-Diagnostik im Rahmen der Verlaufsuntersuchung.....	32
5	Ergebnisse .....	34
5.1	Rezidivrate .....	34
5.2	Schweregrade der allergischen Reaktion vor und nach spezifischer Immuntherapie.....	36

5.3	Nachfolgende Stichereignisse .....	36
5.4	Zeitlicher Abstand nach spezifischer Immuntherapie .....	37
5.5	Dauer der spezifischen Immuntherapie .....	39
5.6	Mastozytose / erhöhte Serumbasistryptase.....	40
5.7	Art der Sensibilisierung.....	43
5.8	Einfluss anderer Risikofaktoren / Begleiterkrankungen .....	45
5.9	Immunologische Parameter zum Ende der spezifischen Immuntherapie .....	48
5.9.1	Insektengiftspezifisches IgE.....	48
5.9.2	Hauttest .....	49
5.10	Klinische Folgen.....	51
6	Diskussion .....	53
6.1	Die Bedeutung der Insektengiftallergie für das Leben der Patienten.....	53
6.2	Langzeitwirkung der insektengiftspezifischen Immuntherapie .....	54
6.3	Latenzzeit zwischen Therapieende und Rezidiv.....	54
6.4	Bedeutung der Therapiedauer.....	55
6.5	Allgemeine Risikofaktoren für ein Rezidiv .....	56
6.6	Bedeutung der klinischen und immunologischen Parameter für das Rezidivrisiko.....	57
6.7	Die Rolle der Mastozytose bzw. erhöhten basalen Serumtryptase für die Insektengiftallergie .....	58
6.8	Klinische Konsequenzen dieser Studie .....	60
6.9	Beziehung der eigenen Erfahrungen im Hinblick auf die gültigen Leitlinien .....	61
6.10	Limitationen der Studie.....	61
6.11	Stärken der Studie .....	62
6.12	Ausblick.....	63
7	Schlussfolgerungen .....	64
8	Literatur- und Quellenverzeichnis .....	66

## **Anhang**

- I. Fragebogen
- II. Lebenslauf
- III. Danksagung
- IV. Ehrenwörtliche Erklärung

## **1 Zusammenfassung**

Die Hymenopterengiftallergie ist eine z.T. lebensgefährliche Erkrankung, die jedoch meist erfolgreich einer kausalen Therapie zugänglich ist. Nach Abschluss der spezifischen Immuntherapie, die über mindestens 3 bis 5 Jahre erfolgt, tritt bei einem Teil der Patienten nach einem bestimmten Zeitraum ein Rezidiv im Sinne einer erneuten systemisch allergischen Reaktion auf.

Gegenstand der vorliegenden retrospektiven Studie war die Frage der Rezidivhäufigkeit bei Patienten, die im Zeitraum zwischen 1980 bis 2000 ihre insektengiftspezifische Immuntherapie in der Ambulanz der Abteilung Allergologie und Klinische Immunologie der Klinik für Innere Medizin I am Universitätsklinikum der Friedrich-Schiller-Universität in Jena erfolgreich abgeschlossen hatten. Die Patientenrekrutierung erfolgte mittels eines Fragebogens, der an insgesamt 789 Patienten versandt wurde, verbunden mit der Bitte um eine ambulante Verlaufskontrolle. Mit Hilfe der Erfassung weiterer klinischer und immunologischer Parameter sollten mögliche Risikofaktoren für ein Rezidiv untersucht werden.

Von 146 Patienten, die auf den Fragebogen antworteten und deren Daten vollständig vorlagen, stellten sich 91 zur ambulanten Verlaufskontrolle vor. 2/3 aller Patienten, die auf den Fragebogen reagierten, waren Frauen. 59,18 % der Patienten waren alleinige Wespengiftallergiker, 8,84 % reine Bienengiftallergiker, 4,76 % der Patienten waren von einer Doppelallergie betroffen. Die restlichen Patienten wiesen zusätzliche Sensibilisierungen gegenüber Bienen- bzw. Wespengift auf, z.T. lagen Kreuzreaktionen vor. 42,6 % aller Patienten wurden trotz des langen Untersuchungszeitraums nicht wieder von einem Insekt gestochen. 15 Patienten (10,2 %) reagierten erneut systemisch allergisch, wobei nur ein Patient eine schwergradigere Reaktion verglichen mit der Initialreaktion aufwies. Ein signifikanter Geschlechtsunterschied fand sich nicht. Weder die Art der Allergie (Wespe im Vergleich zu Biene), noch der spezifische IgE-Wert zum Ende der spezifischen Immuntherapie erwiesen sich als signifikante Risikofaktoren für ein Rezidiv. Relevante Unterschiede fanden sich für Patienten mit einem positiven Hauttest bei Beendigung der spezifischen Immuntherapie sowie für Patienten mit einer Mastozytose bzw. erhöhten basalen Serumtryptase. Die Insektenstiche mit erneuter systemisch allergischer Reaktion traten im Mittel ca. 2,5 Jahre später als die Stiche ohne Rezidiv nach SIT-Ende auf (7,6 Jahre im Vergleich zu 5,2 Jahren. Für 11 Patienten wurde als klinische Konsequenz die Indikation zur

erneuten spezifischen Immuntherapie gestellt.

In diesem bis zu 20 Jahre langem Untersuchungszeitraum nach erfolgter spezifischer Immuntherapie trat eine vergleichsweise geringe Insektenstichrate und eine niedrige Rezidivrate auf. Die erneuten anaphylaktischen Reaktionen waren meist milder oder ähnlich schwer verglichen mit der initialen Reaktion. Dies bestätigt die ausgezeichnete Effektivität der Therapie. Ein lebenslanger Schutz besteht jedoch nur bei dauerhafter Fortführung der Hyposensibilisierung. Regelmäßige allergologische Verlaufskontrollen auch nach Therapieende sind sinnvoll zur frühzeitigen Erfassung eines Rezidivs und Überprüfung des Notfallsets. Sowohl bei Patienten als auch bei den betreuenden Hausärzten muss das Bewusstsein für die Möglichkeit eines Rezidivs sowie für die Notwendigkeit einer fortlaufenden Rezeptierung des Notfallsets erhöht werden. Es besteht weiterer Forschungsbedarf bezüglich der Frage, warum ein Teil der Patienten nach Therapieende die entstandene Toleranz gegenüber Insektengift wieder verliert.



---

## 2 Einleitung

### 2.1 Allergie

Bereits 1906 prägte der Wiener Pädiater Freiherr Clemens von Pirquet (1874-1929) diesen Begriff in der Münchener Medizinischen Wochenschrift (Pirquet 1906). Allergien (griechisch αλλεργία, bestehend aus αλλος „fremd“ und εργον „Reaktion“) sind Erkrankungen mit einer überschießenden immunologischen Reaktion gegenüber exogenen körperfremden Substanzen (sog. Allergenen) (Matthys und Seeger, 2008).

Bisher sind 5 Typen der Allergie definiert:

- **Typ-I-Allergien** werden über IgE-Antikörper vermittelt, wobei am Ablauf der Reaktion Th2-Lymphozyten, Mastzellen sowie eosinophile Granulozyten beteiligt sind. Typ-I-Allergien manifestieren sich in Form der allergischen Rhinitis und Konjunktivitis, der atopischen Dermatitis, der Nahrungsmittelallergie, des allergischen Asthma bronchiale sowie der Insektengiftallergie.
- **Typ-II-Allergien** entstehen durch zytotoxische Antikörper (IgG und IgM) und Komplement, z.B. bei der allergischen hämolytischen Anämie oder der allergischen Thrombozytopenie.
- **Typ-III-Allergien** sind immunkomplexvermittelt (IgG, IgM, Komplement und Neutrophile Granulozyten). Zu ihnen zählt z.B. die Serumkrankheit.
- **Typ-IV-Allergien** werden über zytotoxische Zellen vermittelt (T-Lymphozyten und Makrophagen), z.B. beim allergischen Kontaktekzem.
- Als **Typ-V-Allergien** werden granulomatöse Reaktionen wie z.B. die Berylliose oder Talkose bezeichnet (Matthys und Seeger, 2008).

#### 2.1.1 Anaphylaxie

Innerhalb der Typ-I-Allergien ist zusätzlich die Anaphylaxie zu erwähnen. Der Begriff bezeichnet eine fulminante systemische allergische Sofortreaktion, die den gesamten Organismus erfassen kann, indem sie sich an mehreren Organsystemen manifestiert

(respiratorisch, gastrointestinal, kardiovaskulär, dermal) (Matthys und Seeger, 2008). Anaphylaktische Reaktionen können seltener auch über andere Mechanismen vermittelt werden, z.B. über Immunkomplexreaktionen oder Störungen im Arachidonsäuremetabolismus (Ring, 2004). Die derzeitige Prävalenz aller anaphylaktischen Reaktionen beträgt in Deutschland 1-15 %, wobei von einer hohen Dunkelziffer ausgegangen wird, da noch immer wenige epidemiologische Daten vorliegen. Jährlich sterben allein in Deutschland mehr als 20 Patienten an einer anaphylaktischen Reaktion (Przybilla et al., 2007). Aus den Zahlen des deutschen Anaphylaxieregisters ergab sich, dass Wespenstiche bzw. die Wespengiftallergie in Deutschland als häufigste Anaphylaxieauslöser bei Erwachsenen gelten (Hompe et al., 2008).

Anaphylaktische Reaktionen können nach verschiedenen Einteilungen in die jeweiligen Schweregrade eingeordnet werden. Hierbei erfolgt die Höherstufung in den nächsten Schweregrad anhand des schwerwiegendsten Symptoms. In der vorliegenden Arbeit wurde die folgende Schweregradskale nach Ring und Meßmer (1977) angewandt (Ring, 2004):

Schweregrade	dermal	gastrointestinal	respiratorisch	kardiovaskulär
Grad I	Juckreiz Urtikaria Flush			
Grad II	Juckreiz Urtikaria Flush	Nausea	Dyspnoe Rhinorrhoe	Tachykardie ( $< 100/\text{min}$ ) Hypotension ( $- 20 \text{ mmHg}$ )
Grad III	Juckreiz Urtikaria	Erbrechen Defäkation	Broncho- spasmus Zyanose	Schock Bewußtlosigkeit

Schweregrade	dermal	gastrointestinal	respiratorisch	kardiovaskulär
	Flush			
Grad IV	Juckreiz Urtikaria Flush	Erbrechen Defäkation	Atemstillstand	HerzKreislauf- stillstand

**Tabelle 1 Schweregrade der allergischen Reaktion (Ring, 2004)**

## 2.2 Insektengiftallergie

Bei der Insektengiftallergie handelt es sich um eine typische IgE-vermittelte Typ-I-Allergie. Das Spektrum der Symptome reicht von überschießenden Hautreaktionen über milde systemische Reaktionen bis hin zur schweren Anaphylaxie. Mit Hilfe immunologischer Diagnostik (Hauttest, RAST) lassen sich die Sensibilisierung bzw. spezifische IgE-Antikörper gegenüber Bestandteilen von Bienen- oder Wespengift nachweisen. Die Insektengiftallergie muss von systemisch toxischen Reaktionen nicht-allergischer Genese durch multiple Stiche unterschieden werden, wobei es zu Symptomen wie Hämolyse, Rhabdomyolyse, Nierenversagen, Leberparenchymschaden sowie neurologischen Symptomen kommen kann. Sehr selten treten auch atypische Reaktionen auf, deren Pathomechanismus nicht vollständig geklärt ist, z.B. IgG-Komplex-vermittelte Reaktionen oder Vaskulitiden (Bilò et al., 2005).

Die allergieauslösenden Insekten Europas gehören vorwiegend zur Familie der Hautflügler (Hymenopteren): Wespen aus der Familie der Faltenwespen (*Vespula vulgaris*, *Vespula germanica*) sowie die Honigbienen (*Apis mellifera*). Gelegentlich kommt es zu systemischen allergischen Reaktionen nach Stichen von Hummeln (*Bombus* spp.), Hornissen (*Vespa crabro*), Langkopfwespen (*Dolichovespula* spp.) oder Ameisen (Formicidae). Seltener und vor allem in südlicheren Regionen werden auch systemische allergische Reaktionen nach Bissen von Stechmücken, Fliegen, Mosquitos (Culicidae) oder Bremsen (Tabanidae) beschrieben (Jarisch und Hemmer, 2010, Peng und Simons, 2007, Hemmer et al., 1998).

Mit einer Gesamtprävalenz von 1,2-3,5 % in der Bevölkerung und jährlich mindestens 10 bis 20 Todesfällen im Rahmen von Insektenstichreaktionen in Deutschland ist diese Erkrankung von nicht unerheblicher medizinischer Relevanz (Schäfer, 2009). Anders als bei den übrigen bekannten Typ-I-Allergien, wie der allergischen Rhinitis, dem atopischen Ekzem sowie dem Asthma bronchiale, besteht bei Insektengiftallergikern kein Zusammenhang zu einer atopischen Diathese (Przybilla et al., 2011). Zwar korrelieren eine atopische Prädisposition und ein hohes Gesamt-IgE mit dem erhöhten Nachweis einer Insektengiftsensibilisierung, jedoch nicht mit einer Allergie (Schäfer und Przybilla, 1996, Sturm et al., 2009). Lediglich bei Patienten mit einer intensiven Insektengiftexposition - in diesem Fall Bienengiftexposition bei Imkern und deren Familien - stellt die atopische Konstitution in Kombination mit Atemwegssymptomen während der Arbeit im Bienenstock einen Risikofaktor für eine Bienengiftallergie dar (Müller, 2005).

### **2.2.1 Charakteristika allergieauslösender Hymenopteren**

Für die Diagnosestellung einer Insektengiftallergie und vor allem für die Identifizierung des allergieauslösenden relevanten Insekts sind Grundkenntnisse über das Verhalten und das Aussehen von Bienen und Wespen notwendig.

Die Honigbiene (*Apis mellifera* L.) fliegt über die gesamte Vegetationsperiode auf der Suche nach Blütennektar und -pollen, also von Ende Februar bis Anfang Oktober, aber auch an warmen Wintertagen. Somit sind Bienengiftallergiker über einen langen Zeitraum im Jahr gefährdet. Sie ist jedoch im Vergleich zu den Wespenarten als wenig „aggressiv“ zu bezeichnen. Die Honigbiene ist eine eusoziale Bienenart, die Kolonien bildet, in denen sich die Mitglieder die Arbeit teilen. Die Wächterinnen eines Bienennestes zeigen ein ausgeprägtes Abwehrverhalten und reagieren mit einem Stich nur bei einer potentiellen Bedrohung. Beim Nektarsammeln neigen sie jedoch eher zur Flucht und greifen allenfalls bei intensivem mechanischem Kontakt an. Typisch ist, dass der Stachel nach dem Stich meist im Stichkanal verbleibt.

Verschiedene Faktoren führten in den letzten Jahren zu einer relevanten Abnahme von Bienenvölkern in Deutschland und Europa (Mauss, 2003). Hierbei spielen das Vorkommen von Nahrung, der Einsatz von Pestiziden in der Landwirtschaft, die Erkrankung durch Parasiten und Viren und auch der Rückgang von Imkern die

übergeordnete Rolle (Spivak et al., 2011).

Hummeln (*Bombus spec.*) kommen je nach Art sehr früh im Jahr (Februar) oder erst später im Jahresablauf vor. Langrüsselige Arten zeigen ein sehr defensives Verhalten. Kurzrüsselige Arten dagegen greifen schon bei geringen Störungen des Nestes z. T. in großer Zahl an. Bei der Futtersuche verhalten sich auch Hummeln eher defensiv (Mauss, 2003).

Faltenwespen (*Vespula germanica* und *vulgaris*) sowie Hornissen (*Vespa crabro*) erscheinen im Sommer und Spätsommer und können dann bis in den Oktober hinein fliegen, wenn das Nahrungsangebot für Bienen nicht mehr ausreicht. Wespen ernähren sich von zuckerhaltigen Flüssigkeiten, zu denen sowohl Blütennektar und Baumflusssäfte oder Obstsäfte gehören. Dies führt sie jedoch auch vermehrt in die Umgebung von Menschen, wobei süße Getränke und Speisen als potentielle Nahrungsbestandteile wahrgenommen werden. Die Tiere jagen außerdem andere Insekten und Spinnen und fressen das Fleisch frischer toter Tiere. Somit kann es zu Ansammlungen von Wespen in Abfallkörben, in Bäckereien oder Obstbauplantagen kommen. Die Verteidigung des Nestes ist ähnlich ausgeprägt wie bei den Honigbienen. Auf Störungen am Futterplatz reagieren *Vespa*-Arten (Hornisse) eher defensiv und fliehen, während die Arten *Vespula germanica* bzw. *vulgaris* dagegen aggressiv und angriffsmotiviert auftreten (Mauss, 2003).

### **2.2.2 Insektengifte**

Im Rahmen von Wespenstichen werden ca. 3–10 µg Gift injiziert, bei einem Bienenstich dagegen bis zu 200 µg (Müller, 1988, Schumacher et al., 1994). Insektengifte enthalten biogene Amine, Peptide und Proteine sowie Phospholipasen, die z. T. zytotoxische und neurotoxische Effekte aufweisen. Abhängig vom Alter und den Lebensbedingungen des einzelnen Insekts können sowohl Menge als auch Giftzusammensetzung variieren.

Das Hauptallergen der Honigbiene (Api m 1) ist die Phospholipase A2. Hyaluronidase (Api m 2) wirkt zusammen mit weiteren biogenen Aminen (Histamin, Dopamin, Serotonin) als sogenannter „spreading factor“, indem die eine Permeabilitätsbarriere aufbauende Interzellulärsubstanz der Haut aufgebrochen wird. Weitere immunologisch bedeutsame Bestandteile sind die saure Phosphatase (Api m 3), Mellitin (Api m 4) und die Dipeptidylpeptidase IV (Api m 5) (Saloga et al., 2011, Kroegel, 1986).

Die Zusammensetzung der Gifte unterschiedlicher Vespidengattungen ist zwar ähnlich, jedoch nicht identisch. Als Majorallergene spielen das Antigen 5 (Ves v 5) sowie die Phospholipase A1 (Ves v 1) die wichtigste Rolle in der Auslösung einer allergischen Reaktion. Das Minorallergen Wespenhyaluronidase (Ves v 2) ist für einen Teil der Kreuzreaktionen zum Bienengift, nämlich Api m 2, verantwortlich (Müller, 2003).

### 2.2.3 Diagnostik

Grundlage für die Diagnose einer Hymenopterengiftallergie bildet eine exakte Patientenanamnese. Sie umfasst die Identifizierung des auslösenden Insekts, die Bewertung des Schweregrades der Reaktion sowie die Erfassung von relevanten Begleitumständen wie z.B. Medikamenteneinnahme, Comorbidität und das Risiko für Insektenstiche bzw. schwergradige Reaktionen.

Der zweite Schritt umfasst den Nachweis einer IgE-vermittelten Sensibilisierung durch einen Hauttest mit Bestimmung der Reaktionsschwelle (Pricktest mit (0,1) – 1 – 10 – 100 µg/ml, ggf. Intracutantest mit 0,001 – 0,01 – 0,1 – 1 µg/ml des jeweiligen Insektengiftes). Zusätzlich sollte ein In-vitro-Test durchgeführt werden, wobei die Bestimmung bienen- bzw. wespengiftspezifischer IgE-Antikörper mittels RAST sowie des Gesamt-IgE-Spiegels im Vordergrund steht. Es ist hierbei zu beachten, dass sowohl die Hauttestreaktivität als auch das spezifische IgE in den Wochen nach einem Stich eine Dynamik durchlaufen. So können beide Tests in den ersten Tagen nach der Reaktion ein negatives Ergebnis zeigen und erst im Verlauf positiv werden, um dann nach Wochen bis Monaten wieder an Intensität zu verlieren (Ruëff et al., 2003).

Lassen sich bei entsprechender Anamnese weder im Prick- bzw. Intracutantest noch in der Bestimmung der spezifischen IgE-Antikörper Beweise für eine IgE-vermittelte Allergie finden, so werden weitere In-vitro-Verfahren angewandt. Hierbei spielt vor allem die Bestimmung des spezifischen IgE gegenüber Einzelallergenen der Insektengifte (rekombinante Allergene) eine zunehmende Rolle. Dies umfasst Antikörper gegenüber Api m 1 (Honigbiene) bzw. Ves v 5 (Faltenwespen) (Müller, 2003, Müller et al., 1997).

Weitere diagnostische Möglichkeiten zum Nachweis einer Sensibilisierung aber auch zur Differenzierung des relevanten Insekts sind der Basophilenaktivierungstest, der Histaminfreisetzungstest sowie der Leukotrienfreisetzungstest („cellular antigen stimulation test“, CAST). Hierbei werden periphere Blutzellen des Patienten mit

Insektengift inkubiert. Im Falle einer Sensibilisierung kommt es zu einer insektengiftspezifischen Aktivierung der Basophilen Granulozyten bzw. zu einer Freisetzung von Histamin oder Leukotrien (Leukozyten-Sulfidoleukotrien) (Sainte-Laudy et al., 2000, Przybilla et al., 1988, Scherer et al., 2008).

Bei positiven Testergebnissen ist jedoch zu beachten, dass eine Sensibilisierung gegenüber Insektengift im Sinne eines positiven Hauttests und/oder Nachweis spezifischer IgE-Antikörper bei ca. 25 % der Bevölkerung ohne klinische Relevanz auftritt (Przybilla et al., 2011, Schäfer, 2009). Somit lässt sich die Diagnose nur nach integrierter Bewertung von Anamnese, Klinik und Laborbefunden stellen.

### **2.2.3.1 Kreuzreaktivität**

Bei vielen Patienten finden sich positive diagnostische Testergebnisse sowohl für Bienen- als auch für Wespengift. Dies kann einerseits auf eine tatsächliche Doppelsensibilisierung zurückgeführt werden. Andererseits besteht oft auch eine Kreuzreaktivität. Diese entsteht zum einen durch IgE-Bindung an homologe Insektengiftallergene, z. B. die Hyaluronidase oder die humane Dipeptidylpeptidase (King et al., 1996). Zum anderen kann eine Kreuzreaktivität auf eine IgE-Bindung an sogenannte „cross reactive carbohydrate determinants“ (CCD) zurückgehen. Dies sind Kohlenhydratseitenketten, die sowohl ubiquitär im Pflanzenreich vorkommen aber auch in Insektengiftkomponenten vorhanden sein können (Hemmer et al., 2001). Zur Differenzierung zwischen Kreuzreaktivität und tatsächlicher Doppelsensibilisierung erweist sich der RAST-Inhibitionstest als effektive Methode (Hamilton et al., 1993). Eine neuere diagnostische Option stellt die Bestimmung von spezifischem IgE gegen die rekombinanten Allergene Api m 1 und Ves v 5 dar. Diese enthalten keine CCDs und können so Hinweise auf die tatsächliche Sensibilisierung liefern (Hofmann et al., 2011, Müller et al., 2009).

Die Kreuzreaktivität ist außerdem ein relevanter Faktor bei Patienten mit einer Allergie gegenüber Hummelgift bzw. Hornissengift. Die Giftkomponenten beider Insekten weisen eine hohe, allerdings nicht vollständige, Kreuzreaktivität zu Bienengift bzw. Wespengift auf. Zur Therapie dieser selteneren Insektengiftallergien stehen in Europa derzeit weder Hummel- noch Hornissengift zur Verfügung. Daher wird die spezifische Immuntherapie in diesen Fällen jeweils mit Bienen- bzw. Wespengift durchgeführt

(Hemmer, 2009).

Die Identifikation einer tatsächlichen relevanten Doppelsensibilisierung ist von therapeutischer Konsequenz, da betroffene Patienten mit beiden Insektengiften hyposensibilisiert werden müssen. Im Falle einer Kreuzreaktivität reicht dagegen die Therapie mit einem Insektengift aus.

#### **2.2.4 Erhöhtes Anaphylaxierisiko**

Die Anamnese und Diagnostik dient neben der Feststellung der Sensibilisierung auch der Identifizierung von Patienten mit erhöhtem Risiko für eine schwergradige anaphylaktische Reaktion. Hierzu zählen zunächst Patienten mit einer besonders intensiven Exposition gegenüber Hymenopteren (hohes Stichrisiko bzw. hohe Stichfrequenz). Dies kann zum einen berufsbedingt sein, z. B. Bäcker, Waldarbeiter oder Imker, zum anderen auch mit bestimmten Freizeitaktivitäten assoziiert sein, z. B. Hobbies im Freien wie Gartenarbeiten oder bestimmte Sportarten. Auch gehen vorangegangene leichtere Reaktionen oder verstärkte lokale Stichreaktionen mit einem erhöhten Anaphylaxierisiko bei späteren Insektenstichen einher (Engel et al., 1988, Mauriello et al., 1984, Ruëff et al., 2009).

Ferner gelten zuvor erlebte schwere anaphylaktische Stichreaktionen als Risikofaktoren für spätere schwere Anaphylaxien (Schweregrad II mit relevanter bronchialer Obstruktion, Grad III und IV). Auch die erhöhte basale Serumtryptasekonzentration ( $> 95.$  Perzentile =  $11,4 \mu\text{g/l}$ ) bzw. die Mastozytose bildet einen Risikofaktor, der in den letzten Jahrzehnten deutlich an Aufmerksamkeit gewann (Ruëff et al., 2009, Ruëff et al., 2006). Darüber hinaus stellen ein erhöhtes Alter ( $> 40$  Jahre), männliches Geschlecht, kardiovaskuläre Erkrankungen und bestimmte Medikamente (insbesondere  $\beta$ -Blocker, ACE-Hemmer und vermutlich auch nichtsteroidale Antirheumatika) Risikofaktoren dar, wobei diese Faktoren altersbedingt oft kombiniert vorkommen (Lockey et al., 1988, Lantner et al., 1989). Zudem erhöht ein vorbestehendes Asthma bronchiale die Wahrscheinlichkeit schwerer Anaphylaxie, nicht jedoch die Häufigkeit einer Insektengiftallergie (Settipane et al., 1980). Weiterhin gelten körperliche und psychische Belastungssituationen als Risikofaktoren (Ring et al., 2010).



---

## **2.2.5 Therapie**

### **2.2.5.1 Akuttherapie**

Die Akuttherapie einer Insektenstichreaktion richtet sich nach dem Schweregrad der Reaktion.

Lokale Reaktionen werden mit einem topischen Glucocorticoid als Salbe, Creme oder Gel sowie mit lokal kühlenden Umschlägen behandelt. Zusätzlich können orale H1-Antihistaminika appliziert und bei gesteigerten lokalen Reaktionen kurzfristig orale Glucocorticosteroide verabreicht werden (Przybilla et al., 2011).

Anaphylaktische Reaktionen werden je nach Schweregrad der Reaktion zunächst mittels Basismaßnahmen behandelt. Hierzu zählen die entsprechende Lagerung (Trendelenburg), die Anlage eines venösen Zugangs sowie die Volumensubstitution und ggf. Sauerstoffzufuhr oder Intubation. Medikamentös werden bereits ab Stadium I die klassischen sedierenden H1-Antihistaminika in maximal zugelassener Dosis intravenös verabreicht (z. B. Dimetinden). Die additive Gabe von H2-Antihistaminika (z.B. Ranitidin) wird zwar kontrovers diskutiert, die Kombination scheint jedoch eine verstärkte Wirkung im Vergleich zu H1-Antihistaminika allein aufzuweisen (Lin et al., 2000). Darüber hinaus erfolgt die intravenöse Gabe von Glucocorticoiden, die etwas verzögert die Grundlage für eine anhaltende Rückbildung der entzündlichen Reaktionen schaffen. Bei Kreislaufreaktionen ist zusätzlich die Gabe von Adrenalin indiziert, die Dosis richtet sich hierbei nach der erwünschten Wirkung bzw. der Symptomatik (Blutdruckstabilisierung, respiratorische Symptomatik, Larynxödem, Herz-Kreislaufstillstand). Bei bronchialer Obstruktion werden  $\beta_2$ -Sympathomimetika inhalativ ggf. auch subcutan in erhöhter Dosierung ähnlich des akuten schweren Asthma-Anfalls eingesetzt. Bei einem Herzkreislauf- oder Atemstillstand muss eine kardiopulmonale Reanimation erfolgen (Ring et al., 2007).

### **2.2.5.2 Langfristige Therapie**

In der langfristigen Therapie der potentiell lebensgefährlichen Insektengiftallergie ist die Prophylaxe im Sinne von Karenzmaßnahmen die Basismaßnahme. Außerdem erhalten Insektengiftallergiker eine sogenannte „Notfallmedikation“, bestehend aus einem oralen Glucocorticoid (100 mg Prednisolonäquivalent, Dosisanpassung bei Kindern) und einem

schnell wirksamen H1-Antihistaminikum zur oralen Einnahme (z. B. Dimetinden) sowie ggf. einem  $\beta$ 2-Sympathomimetikum zur Inhalation bei bronchialer Obstruktion (z.B. Salbutamol) und einem Adrenalin-Autoinjektor bei schweren systemischen Reaktionen mit Kreislaufbeteiligung (ab Stadium III). Die neueren, nicht-sedierenden H1-Antihistaminika sind anders als in der Schweiz in Deutschland nicht zur Akuttherapie der Anaphylaxie zugelassen (Ring et al., 2007).

Die einzige kausale und in den meisten Fällen zu empfehlende Therapie stellt jedoch die spezifische Immuntherapie mit Insektengift des auslösenden Insekts dar. Mehrere prospektive Studien sowie kleinere Fall-Kontroll-Studien belegen die Wirksamkeit dieser Behandlung, so dass die Therapie mit nur wenigen Ausnahmen empfohlen wird (Bonifazi et al., 2005).

Die Indikation zur Desensibilisierung besteht bei einer anaphylaktischen Reaktion ab Grad II und Grad I bei zusätzlichen Risikofaktoren oder relevanter Einschränkung der Lebensqualität und Nachweis einer Sensibilisierung mittels Hauttest, Nachweis spezifischer IgE-Antikörper oder eines der weiterführenden in-vitro-Testverfahren (Bonifazi et al., 2005).

Da eine vorausgegangene leichtgradige Allgemeinreaktionen einen Risikofaktor für spätere schwergradigere anaphylaktische Reaktionen darstellt, wird die Immuntherapie zudem bereits ab Schweregrad I bei Erwachsenen ab dem 16. Lebensjahr empfohlen (Przybilla et al., 2011, Ruëff et al., 2009, Moffitt et al., 2004). Bei Kindern wird dagegen bei ausschließlicher Hautreaktion aufgrund des meist sehr benignen langfristigen Verlaufes keine spezifische Immuntherapie empfohlen (Golden et al., 2004, Schuberth et al., 1983).

Zur Therapiedurchführung stehen zum einen wässrige Insektengiftzubereitungen, zum anderen Depotpräparate zur Verfügung, in denen das Allergen an Aluminiumhydroxid adsorbiert ist. Die Steigerungsphase bis zum Erreichen der Standarderhaltungsdosis von 100  $\mu$ g des Hymenopterengiftes erfolgt entweder mittels einem der multiplen Rush- oder Ultra-Rush-Protokolle innerhalb weniger Stunden bis Tage im stationären Bereich oder entsprechend eines Cluster-Protokolls konventionell über Wochen bis Monate. Das Insektengift wird subcutan injiziert und nach Erreichen der Erhaltungsdosis in zunehmenden Abständen in 4- wöchigen, nach dem ersten Therapiejahr in 4- bis 6- wöchigen Abständen verabreicht (Przybilla et al., 2011).

Die Wirksamkeit der spezifischen Immuntherapie nach Erreichen der Erhaltungsdosis von 100 µg im Sinne eines Schutzes bei einem erneuten Stich liegt zwischen 90 und 95 % für Wespengiftallergiker, und zwischen 75 und 85 % für Bienengiftallergiker (Ruëff und Przybilla, 2005, Müller, 1992).

Eine Therapiekontrolle wird mittels Beobachtung des Sensibilisierungsgrades im Hauttest und Bestimmung des spezifischen IgE-Spiegels durchgeführt. Diese steigen oft zunächst während der Therapie an und fallen in den folgenden Therapiejahren wieder ab oder werden vollständig negativ (CAP-Klasse 0). Parallel dazu steigt die Serumkonzentration der spezifischen IgG-Antikörper an und bleibt nach Therapieende längerfristig erhöht. Die einzige Methode zur Feststellung des Therapieerfolges ist jedoch eine Stichprovokation mit dem entsprechenden Insekt. Diese kann spontan, im Sinne eines „Feldstiches“, oder im Rahmen eines kontrollierten Stiches erfolgen (Carballada et al., 2010, Ruëff et al., 1996).

Patienten mit rezidivierenden systemischen Reaktionen nach Insektenstichen unter einer spezifischen Immuntherapie mit einer Erhaltungsdosis von 100 µg gelten als „Therapieversager“. Für diese Patienten sowie für Patienten mit einer Bienengiftallergie, Imker und Mastozytosepatienten wird eine Erhaltungsdosis von 200 µg bis 250 µg empfohlen, da die Bienengift-SIT als weniger wirksam gilt. Mit dieser Dosis lässt sich bei nahezu allen Patienten ein wirksamer Schutz erreichen (Przybilla et al., 2011, Ruëff et al., 2001).

Eine Studie belegt zusätzlich zur objektivierbaren Schutzwirkung auch eine erhebliche Besserung der Lebensqualität von Insektengiftallergikern durch eine spezifische Immuntherapie (Oude Elberink et al., 2009).

Nebenwirkungen der Therapie treten vor allem während der Steigerungsphase auf und sind vorwiegend lokaler Natur im Bereich der Injektionsstelle. Systemische Nebenwirkungen der SIT treten bei 3,1–50 % der Patienten auf (Ruëff und Przybilla, 2008, Reimers et al., 2000, Mosbech und Müller, 2000). Betroffen sind vor allem Bienengiftallergiker, Patienten mit Mastozytose bzw. erhöhter basaler Serumtryptase sowie Patienten unter antihypertensiver Therapie (Ruëff et al., 2010).

Die Therapiedauer erstreckt sich über einen Zeitraum von mindestens 3 bis 5 Jahren. Die Therapie kann anschließend beendet werden, wenn alle Injektionen und ein Insektenstich (spontan oder provoziert) ohne systemisch-allergische Reaktion vertragen

wurden. Ein weiteres Kriterium zur Entscheidung für die Beendigung der Immuntherapie ergibt sich durch das Negativ-Werden von Hauttest und Normalisierung der spezifischen IgE-Titer. Einen dauerhaften Schutz kann man jedoch nur durch eine lebenslange Fortführung der Therapie erreichen. Dies wird für verschiedene Gruppen von Risikopatienten empfohlen: Hierzu zählen:

- Patienten mit Herzkreislauf- oder Atemstillstand im Rahmen der Anaphylaxie und
- Patienten mit einer erhöhten basalen Serumtryptase bzw. Mastozytose, da diese Patienten ein besonders hohes Rückfallrisiko nach Beendigung der SIT aufweisen.

Patienten mit besonders intensiver Insektengiftexposition sollten bis mindestens 6 Monate nach Beendigung des intensiven Insektengiftkontaktes therapiert werden (Przybilla et al., 2011).

## **2.2.6 Rezidivrisiko nach Beendigung der spezifischen Immuntherapie**

Das Risiko, nach Beendigung der SIT erneut eine systemische allergische Reaktion nach einem Insektenstich zu erleiden, liegt bei ca. 15 % (Przybilla et al., 2011).

In einer Arbeit von 2005 erfassten Bonifazi et al. Daten im Zusammenhang mit dem Rezidivrisiko von Insektengiftallergien und beschrieben verschiedene Risikofaktoren.

Demnach besteht ein erhöhtes Risiko für ein Rezidiv:

- bei erwachsenen Patienten im Vergleich zu Kindern,
- wenn eine Bienengiftallergie vorlag im Unterschied zur Wespengiftallergie,
- wenn eine initial (vor SIT) sehr schwere systemische Reaktion auftrat,
- wenn während der SIT systemische Reaktionen nach der Injektion oder nach Spontanstichen auftraten,
- bei Patienten, deren SIT nur 3 Jahre im Vergleich zu 5 Jahren durchgeführt wurde,
- bei Vorliegen einer erhöhten basalen Serumtryptase vorlag bzw.

- Nachweis einer Mastozytose,
- wenn bei Therapiebeendigung eine weiterhin hohe Sensibilisierung im Hauttest nachweisbar war.

Keinen Einfluß hatten Geschlecht, atopische Diathese oder der insektengiftspezifische IgE- oder IgG-Spiegel bei Therapieende. Ein erniedrigtes Risiko lag vor, wenn der intracutane Hauttest sowie die spezifischen IgE-Antikörper bei Therapieende negativ waren.

In der gleichen Arbeit wurde nach Durchsicht mehrerer Langzeitbeobachtungen von Insektengiftallergikern nach Beendigung der SIT eine Rezidivwahrscheinlichkeit von 9 bis 19 % beschrieben, wobei sich der Kontrollzeitraum über maximal 7 Jahre nach Beendigung der SIT erstreckte (Bonifazi et al., 2005).

Eine der älteren, aber nicht weniger relevanten Studien, stammt aus dem Jahr 1991. Hierbei wurden 51 freiwillige Patienten 1 Jahr nach SIT-Ende einem Provokationsstich unterzogen, außerdem wurden immunologische Parameter vor und nach der Therapie untersucht. 2 von 49 Patienten erlitten eine erneute systemische Reaktion, beide Patienten wiesen vor Therapiebeginn Grad-IV-Reaktionen auf und hatten die Therapie nur für 2 bzw. 4 Jahre erhalten. Weder Hauttests noch die Bestimmung des spezifischen IgE konnten für eine verlässliche Vorhersage des Rezidivrisikos genutzt werden (Keating et al., 1991).

Aus dem gleichen Jahr stammt ebenfalls eine Studie mit Stichprovokationen bei 86 Patienten mit Bienengiftallergie ein Jahr nach Therapieende. Es zeigte sich eine Rezidivrate von 17 %. Als einziger signifikanter Risikofaktor erwies sich das Auftreten von systemischen allergischen Injektionsreaktionen während der Therapiedurchführung (Müller, 1991).

Eine weitere äußerst relevante Arbeit zur Bestimmung des Rezidivrisikos stammt von einer Schweizer Arbeitsgruppe aus dem Jahr 1998. Hierbei wurden 200 Patienten, die ihre insektengiftspezifische Immuntherapie zwischen 1988 und 1992 beendet hatten, im Jahr 1995 befragt und die immunologischen Parameter untersucht, anschließend wurden die Patienten mit Rezidiv mit denen ohne Rezidiv verglichen. Der minimale Zeitabstand zum SIT-Ende betrug hierbei 3 Jahre, der maximale 7 Jahre. Erneut gestochen wurden 62,1 % aller untersuchten Patienten. Es fand sich eine Rezidivrate von 15,8 % für Bienengiftallergiker bzw. von 7,5 % für Wespengiftallergiker, die Hälfte

der Reaktionen trat sofort beim ersten Stich nach SIT-Ende auf. Es zeigte sich außerdem eine erhöhte Rezidivrate bei Patienten mit im Vergleich kürzerer Therapiedauer. Als einziger hilfreicher in-vivo-Parameter zur Vorhersage eines Langzeitschutzes erwies sich der Intracutantest (Lerch und Müller, 1998).

Die Arbeitsgruppe um Golden zeigte in einer Stichprovokationsstudie mit 74 Patienten sowie einer anschließenden längerfristigen Beobachtung der gleichen Patienten und zusätzlich weiterer 51 Patienten über maximal 7 Jahre nach Therapieende ein Rezidivrisiko um 5-10 %. Assoziiert waren diese Rezidivreaktionen mit einer initial sehr schwergradigen Reaktion, persistierend hoch positivem Hauttest und dem Auftreten einer systemischen allergischen Injektionsreaktion unter Therapie (Golden et al., 1998).

Die gleiche Arbeitsgruppe fand im Jahr 2000 ein Rezidivrisiko nach Beendigung der SIT von 5-15 % in den ersten 5-10 Jahren. Die Ergebnisse basierten auf einer telefonischen Umfrage unter Patienten, welche in dieser Einrichtung ihre spezifische Immuntherapie erhielten. Zusätzlich wurden die Patienten gebeten, sich einer in-vivo- und in-vitro-Diagnostik zu unterziehen. Insgesamt wiesen 113 Patienten nach mindestens 5 Jahren Therapie einen erneuten Insektenstich auf, von diesen reagierten 16 (14 %) erneut systemisch, 4 von ihnen schwergradig. Die immunologischen Parameter zeigten sich dagegen bei allen Patienten weiter rückläufig, so dass die Analyse dieser Werte nicht hilfreich zur Bestimmung des Rezidivrisikos ist (Golden et al., 2000).

Ein Review aus dem Jahr 2001 beschreibt die Rezidivrate mit 10 % für jeden auftretenden Stich auch 10-15 Jahre nach Therapieende. In der Arbeit wird somit eine kumulative Rezidivhäufigkeit von ca. 17 % 10 Jahre nach Therapieende berechnet. Auch hier werden Patienten mit Bienengiftallergie sowie sehr schwergradigen initialen Reaktionen als Risikopatienten für schwergradigere Rezidivreaktionen definiert. Weder Hauttest noch spezifisches IgE erwiesen sich als verlässlich hilfreich in der Bestimmung dieses Risikos oder des Therapieerfolges (Golden, 2001).

Eine weitere Arbeit untersuchte den Verlauf des insektengiftspezifischen IgE gegenüber Einzelallergenen während und nach erfolgter spezifischer Immuntherapie in Assoziation zum Therapieerfolg. 38 % der untersuchten Patienten erlitten im Beobachtungszeitraum einen erneuten Insektenstich. Mit speziellem Blick auf die Patienten mit sehr schwerer initialer Reaktion (Grad IV) vor Therapie zeigte sich, dass 90,9 % dieser Patientengruppe keine oder nur eine geringe lokale Reaktion aufwiesen. Die restlichen 2 Patienten reagierten mit einer verstärkten lokalen Reaktion bzw. einem Schweregrad I

in einer Zeit von 3 Monaten bis 11 Jahren nach Therapieende (Carballada et al., 2010).

Gawlik fasst in einem Review verschiedene Einflussfaktoren zusammen, die gegenwärtig als die wichtigsten Risikofaktoren unabhängig von der Tryptaseerhöhung gelten. Hierzu zählen:

- das Patientenalter
- die Art des Insekts
- der Schweregrad der initialen Reaktion
- die Therapiedauer und
- die Verträglichkeit der Therapie (Gawlik, 2003).

Ein rezentes Review bestätigt eine Rezidivrate von ca. 15 % nach Beendigung der spezifischen Immuntherapie, mit einem sehr niedrigen Risiko für eine schwergradige Reaktion von 3 %. Die kumulative Rezidivinzidenz steigt gering mit dem Abstand vom Therapieende. Dies legt nahe, dass Patienten, die häufiger gestochen werden, ein höheres Risiko für eine erneute Reaktion aufweisen als solche, die nur sehr selten gestochen werden. Bezüglich des Schweregrades der initialen Reaktion als Risikofaktor für ein Rezidiv nach Therapie wird in diesem Review eine veränderte Einstellung eingenommen: nach Durchsicht der bisherigen und eigenen Studien weisen die Patienten mit Schweregrad IV vor SIT keine erhöhte Rezidivwahrscheinlichkeit auf, jedoch sind auftretende Rezidivreaktionen dann oft schwergradiger als die von Patienten mit initial leichtgradigen systemischen Reaktionen. Als weitere Risikofaktoren bestätigen sich die Bienengiftallergie, die erhöhte Tryptase bzw. Mastozytose, das Auftreten von systemischen Reaktionen unter SIT auf Spontanstiche oder auch die Insektengiftinjektionen, zugrundeliegende kardiovaskuläre Erkrankungen sowie die hohe Stichfrequenz (Golden, 2010).

Einen genetischen Zugang zur Erfassung des Langzeiteffektes der spezifischen Immuntherapie fand die Arbeitsgruppe um Niedoszytko. Sie untersuchten verschiedene genetische Merkmale bei Patienten, die nach Beendigung der spezifischen Immuntherapie anhaltend geschützt blieben im Vergleich zu solchen, die ein Rezidiv erlitten. Hierbei fand sich eine signifikant veränderte Genexpression bei den wiederholt systemisch reagierenden Patienten. Diese Beobachtung nährte die Hoffnung, mittels genetischer Untersuchungen eine Risikostratifizierung in dieser Patientengruppe

durchführen zu können (Niedoszytko et al., 2010).

### **2.3 Mastozytose und erhöhte basale Serumtryptase**

Die Mastozytose ist eine klinisch und morphologisch sehr heterogene, klonale Erkrankung der hämatopoetischen Stammzellen, bei der es zu einer Vermehrung und Akkumulation von Mastzellen in der Haut und/oder anderen inneren Organen des Körpers kommt (Knochenmark, Lymphknoten, Leber, Milz). Dies ist meist mit einer dauerhaft erhöhten basalen Serumtryptase ( $> 20 \mu\text{g/l}$ ) sowie einer aktivierenden Punktmutation des c-Kit-Gens vom Typ KitD816V assoziiert, deren Nachweis ein WHO-Hauptkriterium in der Diagnosestellung darstellt (Horny et al., 2008). Das c-Kit-Gen ist ein Rezeptor für den c-Kit-Liganden, einen Wachstumsfaktor für Mastzellen. Die genannte Mutation führt zu einer liganden-unabhängigen Aktivierung des c-Kit-Rezeptors und somit zur Proliferation von Mastzellen (Bonadonna et al., 2010).

Die systemische Mastozytose wird in verschiedene klinische Varianten unterteilt, die Mehrzahl der Fälle stellt die indolente systemische Mastozytose (ISM) dar. Weitere Varianten können bis hin zu seltenen malignen Formen wie der Mastzellleukämie oder dem Mastzellsarkom führen. Eine Sonderform stellt die kutane Mastozytose dar, die ebenfalls in verschiedene Unterformen unterteilt wird. Die Hauptvariante stellt die Urticaria pigmentosa dar (Valent et al., 2001). Bei Erwachsenen sind jedoch Hautläsionen in mehr als 80 % der Fälle mit einer Knochenmarksbeteiligung verbunden (Valent et al., 2007).

Patienten mit Mastozytose leiden typischerweise unter Symptomen, die durch eine inadäquate Mastzellaktivierung und somit Freisetzung von Mastzellmediatoren hervorgerufen werden. Hierbei können in unterschiedlichem Ausmaß Hypotonie, rezidivierende Synkopen, Gesichtsrötung, Kopfschmerzen, Juckreiz, Bauchschmerzen, gastrointestinale Symptome, Schmerzen in Knochen oder Weichgeweben und auch kognitive Einschränkungen auftreten (Escribano et al., 2006, Castells und Austen, 2002). Die Auslöser können vielfältig sein, und immunologischer – meist IgE-vermittelter – Genese sein, aber auch physikalische Reize, wie z. B. eine heiße Dusche, verschiedene Medikamente, z. B. Opioide, Kontrastmittel, und emotionaler Stress können zu einer Mastzellaktivierung führen (Valent, 2001).

Basisdiagnostik ist die Bestimmung der basalen Serumtryptase. Die Tryptase ist ein



Mastzellmediator und kommt in zwei Formen vor, wobei die beta-Tryptase die diagnostisch relevante Form darstellt. Sie wird in Mastzellgranulae gespeichert und im Rahmen der Aktivierung von Mastzellen freigesetzt. Mittels Nachweis im Serum durch einen Fluoreszenz-Enzym-Immunoassay spiegelt die basale Serumtryptase die Menge von Mastzellen im Körper wider. Aufgrund der kurzen Halbwertszeit von 90-120 Minuten lässt sie sich optimal 1-5 Stunden nach der allergischen Reaktion deutlich erhöht nachweisen (Bonadonna et al., 2010). Um den basalen Serumtryptasespiegel zu bestimmen, sollte die Blutentnahme jedoch mindestens 24 Stunden nach einer anaphylaktischen Reaktion gewonnen werden (Przybilla et al., 2011).

Mit einer kumulativen Inzidenz von 49 % zeigen Patienten mit Mastozytose ein deutlich erhöhtes Risiko für anaphylaktische Reaktionen mit vermehrt schweren klinischen Verläufen, wobei Hymenopterenstiche unter anderem als Hauptauslöser gelten (Brockow et al., 2008). Die Epidemiologie der Mastozytose ist bisher gering erforscht, die Prävalenz ist mit 0,9-2,6 % innerhalb der Patientengruppe mit Insektengiftallergie deutlich höher als in der Normalbevölkerung (Niedoszytko et al., 2009).

Weitaus höher wird die Prävalenz einer alleinigen erhöhten Basistryptase unter den Insektengiftallergikern angegeben: je nach Veröffentlichung werden Zahlen zwischen 7,3 % und 11 % genannt (Haeberli et al., 2003, Kucharewicz et al., 2007, Guenova et al., 2010). Bei einem meist eher kleineren Teil dieser Patienten lässt sich als Ursache eine Mastozytose diagnostizieren: Die Arbeitsgruppe um Guenova untersuchte 274 Insektengiftallergiker, unter denen sich bei 10,9 % (30 Patienten) eine basale Serumtryptase von  $> 11,4 \mu\text{g/l}$  fand. Von diesen Patienten ließ sich lediglich bei 7,5 % eine kutane oder systemische Mastozytose sichern. Für den größten Anteil der Patienten lässt sich dies jedoch nicht bestätigen. Die basale Serumtryptase als ein Parameter für die Mastzell-„Last“ oder auch Mastzellreagibilität kann zusätzlich im Rahmen von akuten myeloischen Leukämien, myelodysplastischen Syndromen, dem Hypereosinophilie-Syndrom, einem fortgeschrittenen chronischen Nierenversagen und einer Onchocerciasis-Therapie auftreten, oft findet sich jedoch keine spezielle Ursache. Wie auch verschiedene andere Arbeitsgruppen fanden Guenova et al. außerdem einen signifikanten Anstieg des Anaphylaxierisikos bei Insektengiftallergikern mit steigendem Tryptasespiegel und zunehmendem Alter. Hierbei ist zusätzlich relevant, dass auch steigendes Alter und eine erhöhte Basistryptase korrelieren. Dies könnte neben kardiovaskulären Erkrankungen eine (Teil-)Lösung für die Frage darstellen, warum

erhöhtes Alter und Schweregrad der Anaphylaxie korrelieren (Lockey et al., 1988, Lantner und Reisman, 1989, Przybilla et al., 1991, Guenova et al., 2010).

Eine andere Arbeitsgruppe wies – anders als Guenova et al. – bei etwa 90 % aller untersuchten Insektengiftallergiker mit erhöhter basaler Serumtryptase mittels Knochenmarksdiagnostik eine indolente systemische Mastozytose oder ein monoklonales Mastzellaktivierungssyndrom nach (Bonadonna et al., 2009).

Mehrere neuere Arbeiten zeigen unabhängig vom Vorhandensein einer Mastozytose bereits einen Anstieg des anaphylaktischen Schweregrades unterhalb des bisherigen Grenzwertes von 11,4 ng/ml (Guenova et al., 2010, Ruëff et al., 2009).

Generelle Einigkeit herrscht bezüglich der Feststellung, dass Patienten mit Mastozytose und/oder erhöhter basaler Serumtryptase unter schwereren anaphylaktischen Reaktionen leiden, häufiger negative Befunde in der in-vitro-Allergiediagnostik aufweisen, häufiger und schwerer Therapienebenwirkungen im Rahmen der insektengiftspezifischen Immuntherapie zeigen und öfter keinen ausreichenden Schutz durch die SIT erreichen (Bonadonna et al., 2010, Ruëff et al., 2006, Ruëff et al., 2010).

Aufgrund dieser Daten und mehrerer Fallberichte über tödliche anaphylaktische Reaktionen nach Beendigung der spezifischen Immuntherapie bei Insektengiftallergikern mit Mastozytose und/oder erhöhter basaler Serumtryptase wird leitliniengerecht eine lebenslange Fortführung der SIT sowie ggf. eine erhöhte Erhaltungsdosis bis 200 µg Insektengift empfohlen (Ruëff et al., 2009, Bonadonna et al., 2010, Bonifazi et al., 2005, Przybilla et al., 2011).

### **3            Ziele und Fragestellung**

Ziel dieser Arbeit war es, die bisher nicht geklärte Frage der Rezidivwahrscheinlichkeit einer Insektengiftallergie zu beleuchten. Insbesondere ist hierbei der Untersuchungszeitraum über beinahe 20 Jahre zu betrachten, so dass eine sehr langfristige retrospektive Beobachtung möglich war.

Zusätzlich sollten Risikofaktoren für ein Rezidiv identifiziert werden. Im Mittelpunkt standen hierbei vor allem die Dauer der spezifischen Immuntherapie, die Latenz zwischen Therapieende und Rezidiv sowie weitere allgemeine Faktoren wie Alter, Geschlecht, Art des Insekts sowie Begleiterkrankungen.

Besonderes Augenmerk wurde auf die Patientensubgruppe mit einer Mastozytose bzw. einer erhöhten Basisserumtryptase gelegt. Daher soll im Rahmen der dieser Arbeit zugrunde liegenden Untersuchung die Häufigkeit und Schwere der Reaktionen nach Insektenstich bei Patienten mit Mastozytose analysiert werden.

## **4 Material und Methoden**

### **4.1 Grundlagen**

Grundlage dieser Untersuchung war eine gesonderte Archivierung der Akten von Patienten, die zwischen 1980 und 2000 in der Ambulanz für Allergologie und Immunologie der Universitätsklinikums der Friedrich-Schiller-Universität in Jena mit Insektengift desensibilisiert wurden. Somit waren diese Patientenakten weiteren langfristigen Untersuchungen zugänglich.

Zu Beginn erfolgte die Festlegung der Fragestellung anhand einer ausführlichen Literaturrecherche der bisherigen Daten im Hinblick auf Insektengiftallergiker und deren Verlauf nach Beendigung einer spezifischen Immuntherapie.

In Anlehnung an den Anamnesebogen der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie erfolgte dann die Erstellung eines Fragebogens (s. Anhang I). In diesem wurden Art und Zeitpunkt von Insektenstichen nach Beendigung der spezifischen Immuntherapie erfasst, außerdem therapeutische Maßnahmen, Begleitmedikation und weitere Risikofaktoren. Darüber hinaus wurden die angeschriebenen Patienten über die geplante Datenerfassung im Rahmen der Arbeit informiert.

Nach Sichtung von mehr als 1000 Patientenakten wurde dieser Fragebogen an insgesamt 789 Patienten versandt. In diesem Zusammenhang wurde den Patienten zusätzlich eine Wiedervorstellung in der Ambulanz für Allergologie und Immunologie des Universitätsklinikums der Friedrich-Schiller-Universität Jena vorgeschlagen, was zudem auch in den Leitlinien in 1-2 jährlichen Intervallen nach Beendigung der SIT empfohlen wird. Während dieser Verlaufskontrolle erfolgte eine ausführliche Insektenstichanamnese, eine Hauttestung mit Bienen- und Wespengift (Pricktest bzw. Intracutantest, Firma ALK-Abelló Arzneimittel GmbH), sowie die Bestimmung der insektengiftspezifischen IgE-Antikörper (UniCAP, Phadia, Uppsala, Schweden). Konnte anamnestisch eine sehr schwere initiale oder aktuelle Reaktion eruiert werden (Schweregrad III-IV n. Ring und Meßmer), so wurde außerdem eine Kontrolle der basalen Serumtryptase (ImmunoCAP Tryptase, Phadia, Uppsala, Schweden) durchgeführt. Nach Bewertung aller erhobenen Befunde wurde anschließend im Gespräch mit dem Patienten das weitere Procedere, also die Indikation zur Einleitung einer erneuten spezifischen Immuntherapie diskutiert. Alle Patienten erhielten zudem

ein Informationsblatt über Karenzmaßnahmen sowie Verhalten im Falle einer erneuten allergischen Reaktion. Außerdem wurde für die leitliniengerechte Weiterverordnung der Notfallmedikation (Antihistaminikum, 100 mg Prednisolonäquivalent, ggf. Adrenalininjektor, ggf. inhalatives  $\beta$ 2-Mimetikum) gesorgt.

#### 4.2 Patienten

Nachdem 789 Patienten angeschrieben worden waren, meldeten sich 271 Patienten (34,4 %) zurück, 8 Patienten stellten sich spontan im Untersuchungszeitraum in unserer Ambulanz vor, ohne vorher angeschrieben worden zu sein. Insgesamt 8 Patienten waren seit Beendigung ihrer Therapie verstorben, wobei die Ursache des Todes nach Angaben der Angehörigen, die den Fragebogen an uns zurücksandten, nicht auf eine anaphylaktische Reaktion zurückzuführen war. Von den angeschriebenen Patienten waren 190 (24,1 %) unter der uns bekannten Adresse nicht mehr erreichbar, 306 (38,8 %) zeigten keine Rückmeldung. Abbildung 1 stellt die Verteilung der Patientenreaktionen auf das Anschreiben dar.

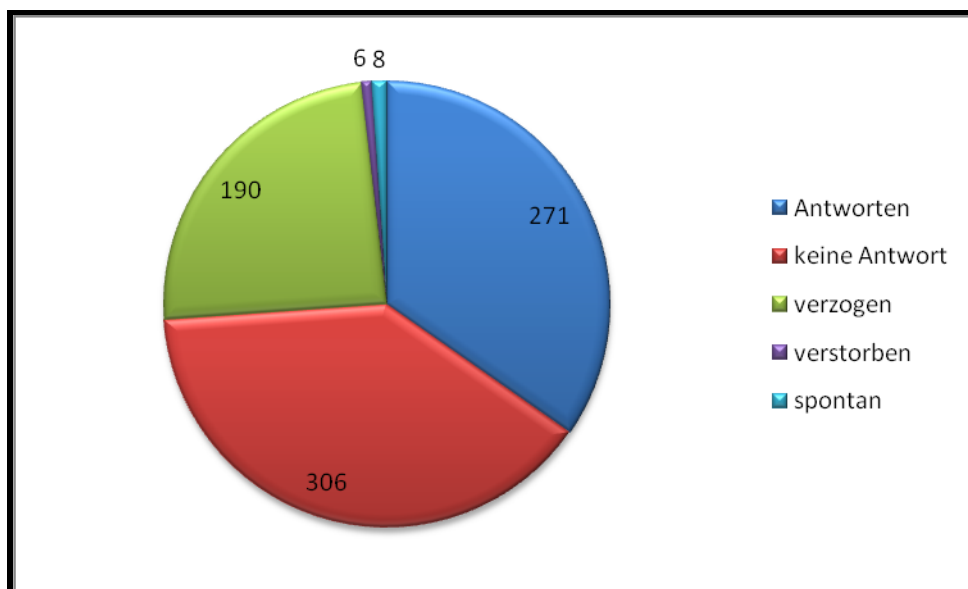


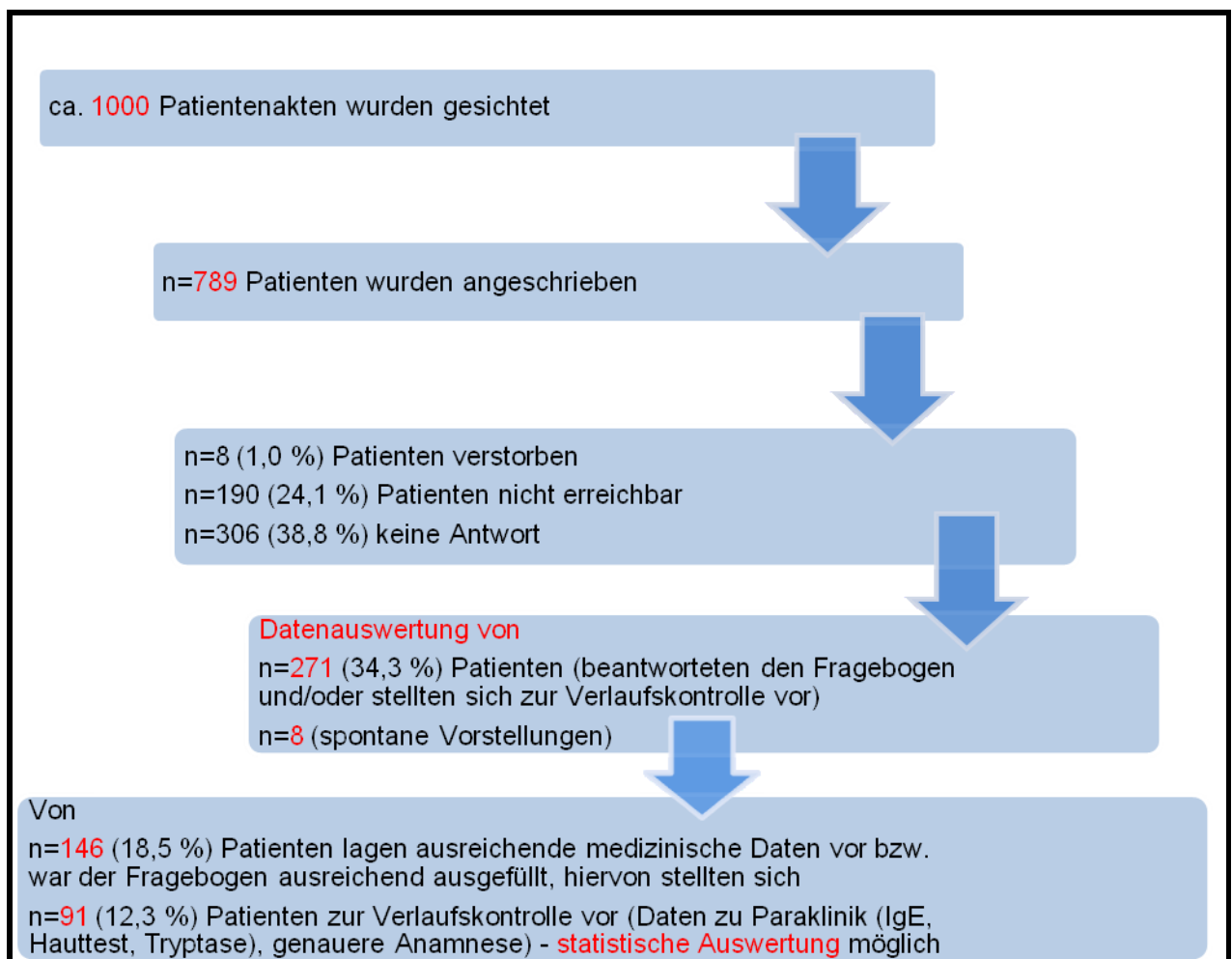
Abbildung 1 Beantwortung der Fragebögen (Anzahl der Patienten)

Insgesamt konnten letztlich die Daten von 97 Frauen und 49 Männern (Gesamt 146) ausgewertet werden, da aufgrund der Heterogenität des Aktenbestandes nicht für alle

Patienten alle Daten vollständig erhalten bzw. die Angaben der Patienten unzureichend waren.

Ausgeschlossen wurden Patienten, deren Therapie nicht den Mindestzeitraum von 3 Jahren umfasste bzw. deren Therapie aus verschiedenen Gründen vorzeitig abgebrochen wurde. Es muss davon ausgegangen werden, dass diese Patientengruppe per se keinen ausreichenden Schutz durch die Therapie erfahren hat.

Das folgende Organigramm (Abbildung 2) zeigt, wie sich aus den ursprünglich vielen eingeschlossenen Patienten die Patientengruppe ergab, mit deren Daten die weiteren Berechnungen durchgeführt werden konnten.



**Abbildung 2 Organigramm Patienten**

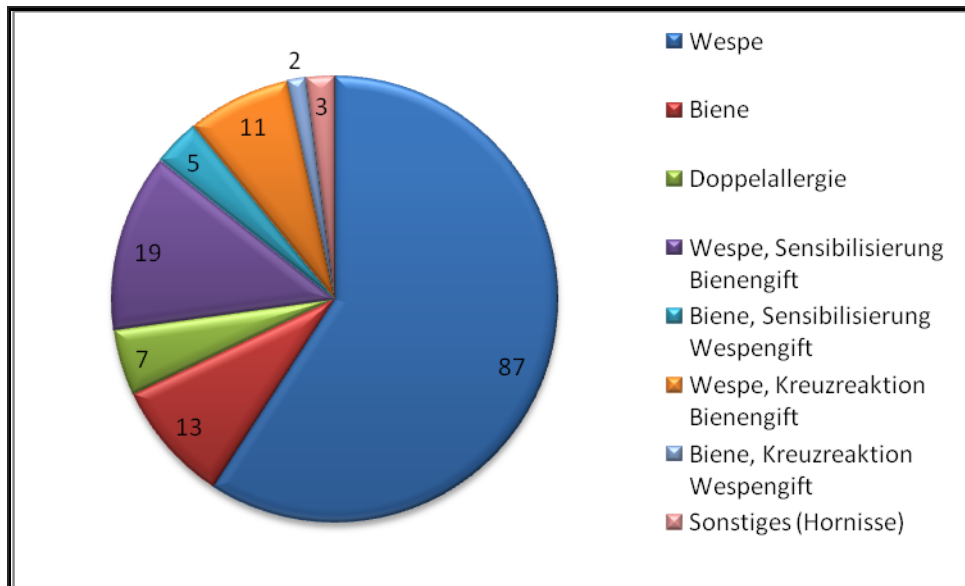
Es waren Geburtsjahrgänge von 1920 bis 1990 vertreten, deren Therapie zwischen

1980 und 2000 beendet worden war. Die durchschnittliche Dauer der spezifischen Immuntherapie betrug unter den Patienten, die sich zur Verlaufskontrolle bei uns vorstellten 3,17 Jahre, bei den Patienten, die ausschließlich den Fragebogen ausfüllten 3,25 Jahre.

Die Therapien wurden vorwiegend mit den ALK-Insektengiftpräparaten durchgeführt, wobei die Einleitung der Therapie mit dem Lyophilisat (Reless® Wespen- bzw. Bienengift, ALK-Abelló Arzneimittel, Wedel, Deutschland) und die Erhaltungstherapie bei einem Teil der Patienten mit dem Depot-Präparat (ALK Depot SQ® Wespen- bzw. Bienengift, ALK-Abelló Arzneimittel, Wedel, Deutschland) erfolgte. Nur ein minimaler Anteil der Patienten wurde mit VENOMENHAL® Bienen- bzw. Wespengift (HAL Allergy Group, Leiden, Niederlande) oder Bienengift aus Dresden (SSW, Sächsisches Serumwerk Dresden) desensibilisiert.

Die meisten Patienten (87; 59,18 %) waren Wespengiftallergiker, 13 (8,84 %) Bienengiftallergiker. Ferner zeigten 19 (12,93 %) der Patienten neben ihrer Wespengiftallergie auch eine Sensibilisierung gegenüber Bienengift, allerdings ohne klinische Relevanz. Umgekehrt fanden sich zudem 5 (3,4 %) Bienengiftallergiker mit einer klinisch nicht relevanten Wespengiftsensibilisierung.

Unter den untersuchten Patienten waren 7 (4,76 %) von einer „Doppelallergie“ mit klinischer Relevanz der Wespen- wie auch Bienengiftsensibilisierung betroffen und wurden demzufolge mit beiden Insektengiften therapiert. Dagegen erfolgte die Therapie der 2 (1,36 %) Bienengiftallergiker mit Kreuzreaktion der wespengiftspezifischen IgE-Antikörper zum Bienengift entsprechend mit Bienengift und die SIT der 11 (7,48 %) Wespengiftallergiker mit Kreuzreaktion mit Wespengift. Nur 3 Patienten (2,04 %) waren von einer primären Hornissengiftallergie betroffen, wobei sich die hornissengiftspezifischen IgE-Antikörper kreuzreagierend zum Wespengift zeigten und die Therapie somit mit Wespengift erfolgte. Abbildung 3 verdeutlicht die Verteilung der Patienten auf die unterschiedlichen Insektentypen, wobei das signifikante Vorherrschen der Wespengiftallergie klar zu erkennen ist.



**Abbildung 3** Verteilung der Insektengiftallergiker (Anzahl der Patienten)

### 4.3 Statistische Methoden

Zeitintervalle wurden zur optimalen Analyse in Tagen angegeben, wobei bei sicherer Datenangabe dieses Datum (z. B. Datum des Stichereignisses) und bei fehlendem Datum jeweils der 1. Tag des angegebenen Monats verwendet wurde.

Zur Errechnung der statistischen Zusammenhänge wurde aufgrund der insgesamt geringen Fallzahlen der exakte  $\chi^2$ -Test nach Pearson (Vier-Felder-Tafel) unter Verwendung des Programms Statistical Package for Social Science Software (SPSS für Windows 11.5; SPSS, Chicago, IL, USA) für nominale Parameter angewandt.

Gruppenstatistiken für metrische Parameter (Dauer der spezifischen Immuntherapie) erfolgten mittels des T-Tests für unabhängige Stichproben.

Die Datenverarbeitung erfolgte mit Hilfe der Tabellenkalkulationsprogramme von OpenOffice3.1.org und Microsoft Excel 2007, ebenso die deskriptive Statistik.

### 4.4 In-vivo- und In-vitro-Diagnostik im Rahmen der Verlaufsuntersuchung

Im Rahmen der ambulanten Verlaufskontrolle wurde eine Diagnostik mittels Hauttestung durchgeführt. Entsprechend den europäischen Empfehlungen wurde der



Test an der volaren Seite des Unterarmes entweder mittels Pricktestung mit Konzentrationen von 1, 10 und 100 µg/ml bzw. bei negativem Pricktest mittels intracutaner Testung mit 0,1 oder 1 µg/ml mit Bienen- und Wespengift (ALK-Abelló Arzneimittel, Wedel, Deutschland) unter Herstellung einer entsprechenden Verdünnung von Reless<sup>®</sup> Insektengiften (Lyophilisat, ALK-Abelló Arzneimittel, Wedel, Deutschland) appliziert. Die Negativkontrolle bestand aus 0,9-%iger Natriumchloridlösung, die Positivkontrolle aus Histaminlösung 10 mg/ml (ALLERGOPHARMA Joachim Ganzer KG, Reinbek, Deutschland). Die Resultate wurden 15 Minuten nach Testung abgelesen. Der Test wurde als positiv gewertet, wenn ein Quaddeldurchmesser von  $\geq 3$  mm im Pricktest bzw.  $\geq 5$  mm im Intracutantest messbar war (Ruëff et al., 2010).

Das insektengiftspezifische IgE wurde mittels der CAP Methode (Phadia, Uppsala, Schweden) in kU/l bestimmt.

Die laborchemische Bestimmung der Basisserumtryptase erfolge mit Hilfe des ImmunoCAP Tryptase der Firma Phadia (Phadia, Uppsala, Schweden) in µg/l (95. Perzentile 11,4 µg/l).

## 5 Ergebnisse

### 5.1 Rezidivrate

Zunächst wurde mittels der Fragebögen bzw. im Rahmen der ambulanten Verlaufskontrolle erfasst, inwiefern die Patienten nach Abschluss der spezifischen Immuntherapie erneut systemische allergische Reaktionen gegenüber Insektenstichen zeigten. Hierbei fiel auf, dass trotz des langen Untersuchungszeitraumes 121 Patienten (42,6 %) nicht wieder von einem Insekt gestochen wurden.

163 Patienten (57,4 %) wurden im Zeitraum von bis zu 20 Jahren erneut von einem Insekt gestochen. Von diesen lagen bei 146 Patienten alle zur weiteren Analyse erforderlichen Angaben vor.

Insgesamt reagierten 15 (10,2 %) dieser 146 Patienten erneut systemisch (Grad I-IV n. Ring und Meßmer). Unter diesen zeigte ein Patient (6,8 % der Patienten mit Rezidiv) eine Reaktion vom Schweregrad I, 10 (68,5 %) wiesen Symptome des Schweregrades II auf und 4 (27,4 %) reagierten mit einer anaphylaktischen Reaktion Grad III. Kein Patient wies die schwerste Form Grad IV auf. Dagegen erfuhren 14 (9,6 %) Patienten nach einem erneuten Insektenstich Symptome wie Schweißausbrüche, Panik, Hitzegefühl, Herzrasen, welche jedoch letztendlich als vegetative Angstreaktion gewertet wurden. Nachfolgend konnte bei diesen Patienten keine IgE-vermittelte Sensibilisierung mehr nachgewiesen werden.

Ausschließlich während der Durchführung der spezifischen Immuntherapie wurden 20 Patienten von einem Insekt gestochen, wobei diese Ereignisse komplikationslos abliefen.

Insgesamt 118 Patienten (80,8 %) bemerkten keine systemische allergische Reaktion nach Insektenstich.

Innerhalb der Gruppe von 15 Patienten, die erneut allergisch reagierten, sind 9 Patienten weiblichen Geschlechts, 6 sind Männer. Somit lässt sich eine Rezidivrate der Frauen von 9,3 % (9 von 97) bzw. der Männer von 12,2 % (6 von 49, Odds Ratio  $OR=1,36$ ) errechnen, wobei sich diesbezüglich keine statistische Signifikanz nachweisen lässt ( $p=0,616$ ).

In der nachfolgenden Tabelle (Tabelle 2) sowie Abbildung (Abbildung 3) werden diese Ergebnisse übersichtlich dargestellt.

Reaktionen	Fragebogenpatienten vor SIT	Verlaufs-kontrollpa-tienten vor SIT	Gesamt vor SIT (%)	Fragebogenpatienten nach SIT	Verlaufs-kontrollpa-tienten nach SIT	Gesamt nach SIT (%)
Grad I	6	6	12 (8,2)	1	0	1 (0,7)
Grad II	28	45	73 (50,0)	1	9	10 (6,8)
Grad III	20	39	59 (40,4)	1	3	4 (2,5)
Grad IV	1	1	2 (1,3)	0	0	0
Keine Reaktion/ Lokale Reaktion				51	66	118 (80,8)
Angstreaktion				1	13	14 (9,6)
<b>Summe</b>	<b>55</b>	<b>91</b>	<b>146 (100)</b>	<b>55</b>	<b>91</b>	<b>146 (100)</b>

Tabelle 2 Reaktionen vor und nach spezifischer Immuntherapie

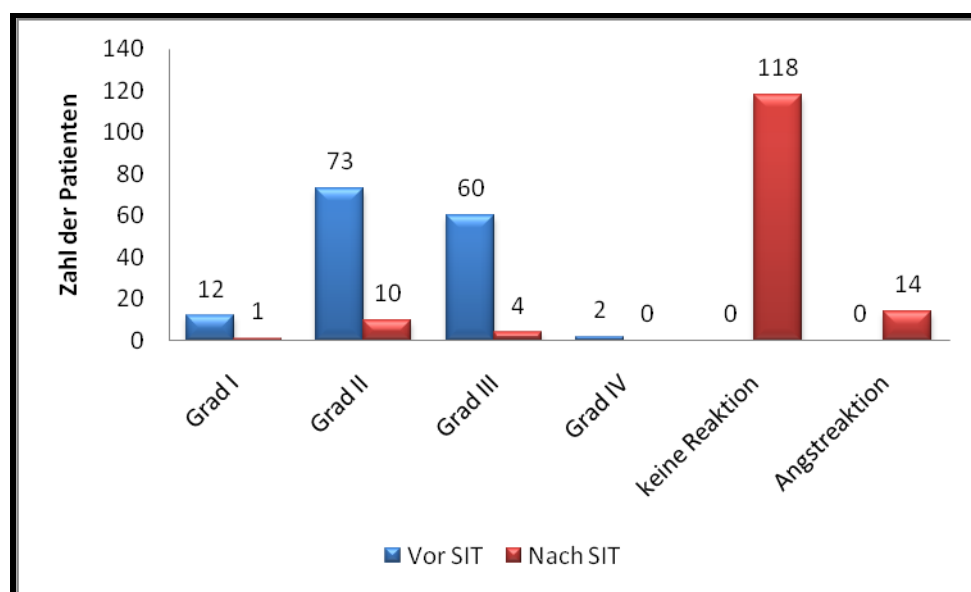


Abbildung 4 Reaktionen vor und nach spezifischer Immuntherapie (Anzahl der Patienten)

## 5.2 Schweregrade der allergischen Reaktion vor und nach spezifischer Immuntherapie

Insgesamt reagierten 15 von insgesamt 146 Patienten erneut systemisch allergisch nach einem Insektenstich. Im Vergleich zum Schweregrad der Reaktion vor Beginn der SIT wiesen 8 Patienten (53,3 %) eine vergleichbare Symptomatik auf und 6 Patienten (40,0 %) reagierten milder im Vergleich zur initialen Reaktion. Lediglich ein Patient (6,7 %) wies eine stärkere Reaktion auf, bei keinem der Patienten kam es zur schwersten Reaktion Grad IV. Somit ist eine Verschiebung hin zu milderer Symptomen erkennbar (Abbildung 5).

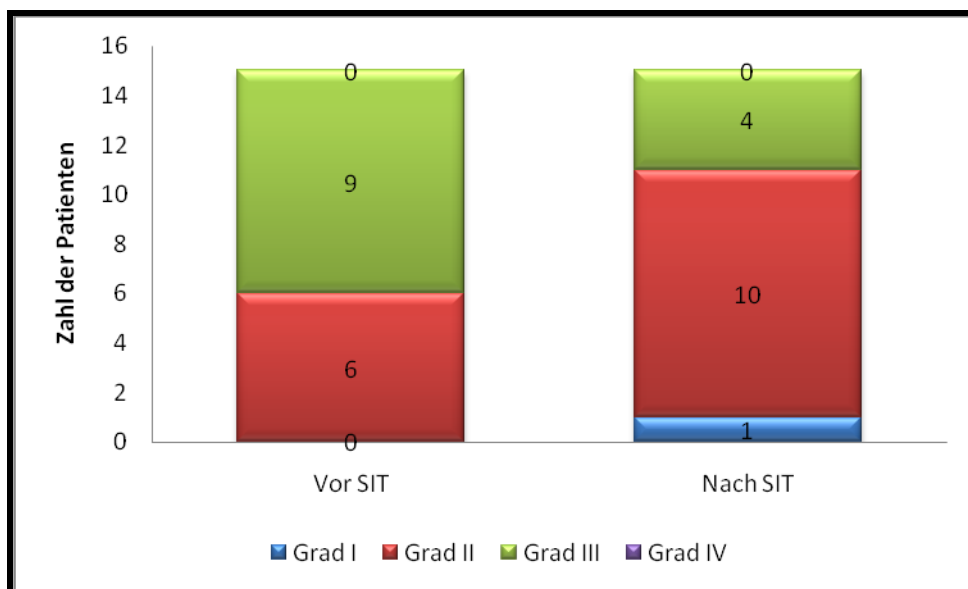


Abbildung 5 Schweregrade der allergischen Reaktion vor und nach SIT (Anzahl der Patienten)

## 5.3 Nachfolgende Stichereignisse

Wie bereits zuvor aufgeführt, wurde nur ein relativ geringer Anteil der Patienten erneut von einem Insekt gestochen, wovon ebenfalls nur ein Bruchteil wieder eine allergische Reaktion aufwies. Die meisten Patienten wurden nach erfolgter Desensibilisierung nur noch ein weiteres Mal (61) gestochen, 17 Patienten wurden 2malig, 7 3malig, 3 4malig gestochen. Drei Patienten erlitten nach spezifischer Immuntherapie mehr als 4 weitere Insektenstiche.

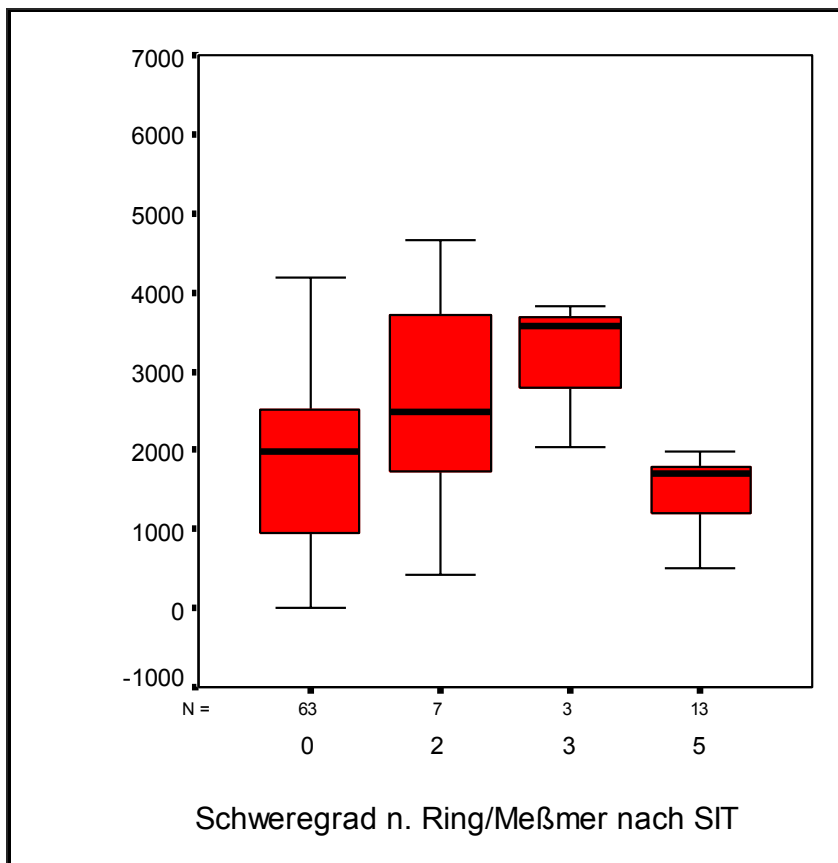
#### 5.4 Zeitlicher Abstand nach spezifischer Immuntherapie

Durchschnittlich trat der Insektenstich verbunden mit einem Rezidiv der allergischen Reaktion 6,85 Jahre (Standardabweichung 3,56 Jahre) nach Beendigung der spezifischen Immuntherapie auf.

Abbildung 6 verdeutlicht den zeitlichen Abstand der aufgetretenen Insektenstiche mit bzw. ohne nachfolgende allergische Reaktion in Tagen nach Beendigung der Therapie. Wie zu erkennen ist, weisen die Patienten mit erneuten allergischen Reaktionen einen längeren Abstand zur spezifischen Immuntherapie auf. Als Bezugspunkt wurde stets der erste Stich nach Therapieende genutzt, wobei bei allen untersuchten Patienten die erneute Reaktion bereits nach dem ersten Insektenstich auftrat. Die Schweregrade der allergischen Reaktion nach Ring und Meßmer Grad I und IV sind nicht angegeben, da keiner der Patienten in diesen Gruppen vertreten war. Unter „5“ wurden jene Patienten zusammengefasst, die eine oben beschriebene Angstreaktion aufwiesen. Sie empfanden zwar nach einem Insektenstich Symptome, für diese ließ sich jedoch keine entsprechende Sensibilisierung mehr nachweisen. Zudem reflektierten sie selbst, große Angst gehabt zu haben.

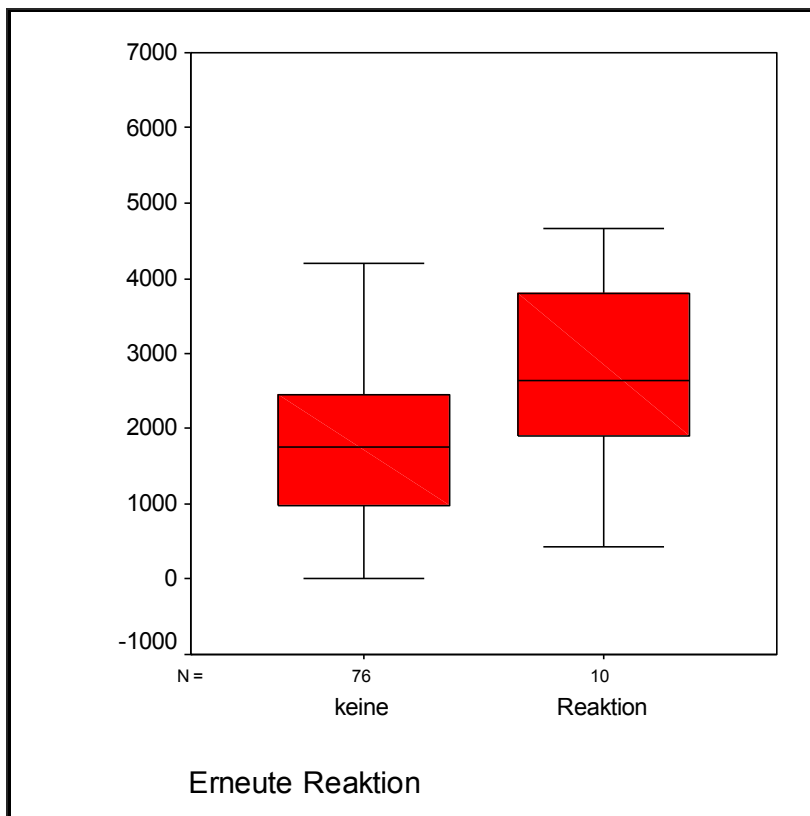
In dieser Graphik (Abbildung 6) wie auch in den folgenden Kapiteln wurden die Berechnungen lediglich mit den 91 Patienten durchgeführt, die sich zur Verlaufskontrolle in der allergologischen Ambulanz der Klinik für Innere Medizin I des Uniklinikums Jena vorstellten und deren Daten für eine Analyse ausreichend vollständig vorlagen.

Der größte Unterschied zeigte sich wie erwartet zwischen Patienten ohne Rezidiv (zeitlicher Abstand des Insektenstiches nach Beendigung der spezifischen Immuntherapie Mittelwert MW = 1969,79 Tage = 5,4 Jahre, Standardabweichung SAW = 1286,9 Tage, 63 Patienten) im Vergleich zu Patienten mit Schweregrad III n. Ring und Meßmer nach Therapieende (MW 3138,7 Tage = 8,6 Jahre, SAW = 963,2 d, 3 Patienten) ( $p = 0,162$ , nicht signifikant, T-Test für unabhängige Stichproben). Abbildung 6 stellt das zeitliche Intervall zwischen Therapieende der SIT und erneutem Insektenstich im Verhältnis zum Schweregrad der Reaktion dar.



**Abbildung 6** Zeitlicher Abstand des Insektenstiches zur Therapiebeendigung der spezifischen Immuntherapie in Korrelation zum Schweregrad (nach Ring und Meßmer) der Reaktion [(0) keine Reaktion, (1) bzw. (4) Schweregrad I bzw. IV hier 0 Patienten, (2) Schweregrad II, (3) Schweregrad III, (5) Angstreaktion]

Unabhängig vom Schweregrad ergibt sich ein signifikanter Unterschied ( $p = 0,091$ , Standardfehler 459,8 Tage) des mittleren Abstandes des Insektenstiches nach Therapieende mit einem Mittelwert MW = 1934,4 Tage (= 5,3 Jahre, SAW = 1235,7 Tage,  $n = 76$ ) der Patienten ohne Rezidiv im Vergleich zu einem MW = 2787,3 d (= 7,6 Jahre, SAW = 1383,3 Tage,  $n = 10$ ) der Patienten mit Rezidiv (siehe Abbildung 7). Der maximale zeitliche Abstand betrug 5823 Tage (= 15,9 Jahre) bei einem Patienten mit einer leichtgradigen systemischen Reaktion nach spezifischer Immuntherapie.

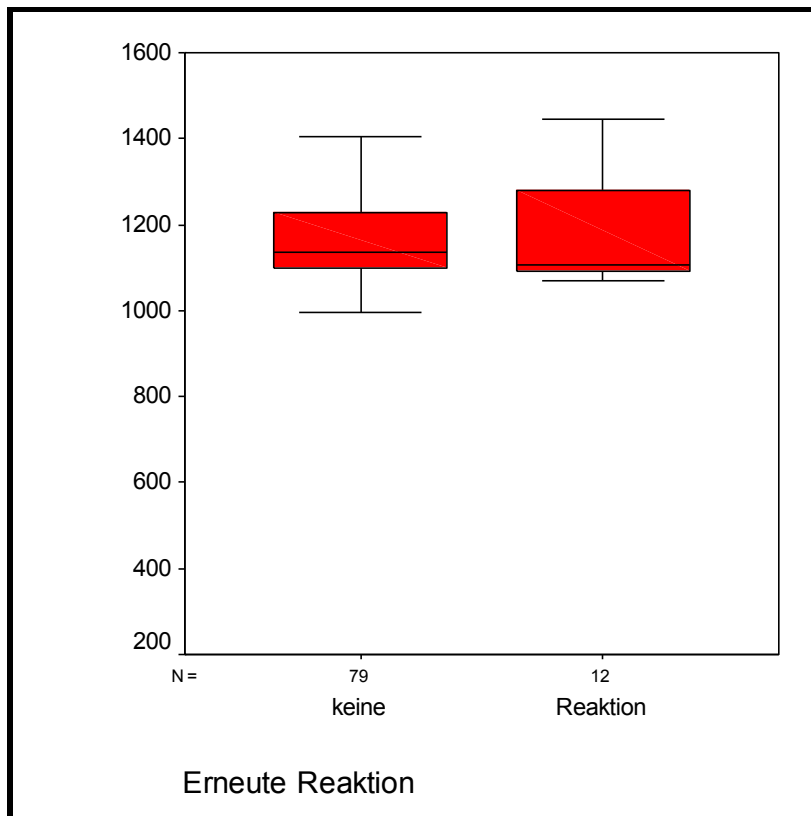


**Abbildung 7** Zeitlicher Abstand des Insektenstiches vom Therapieende der spezifischen Immuntherapie in Korrelation mit dem Auftreten einer systemisch allergischen Reaktion, schweregradunabhängig ( $p = 0,091$  signifikant)

## 5.5 Dauer der spezifischen Immuntherapie

Durchschnittlich wurden die untersuchten 91 Patienten 1156,8 Tage mittels spezifischer Immuntherapie behandelt (Standardabweichung SAW = 350 Tage).

Betrachtet man die beiden Patientengruppen anhand des Auftretens eines Rezidivs der Insektengiftallergie, so findet sich ein nur minimaler, nicht signifikanter Unterschied mit einem Mittelwert der SIT-Dauer von 1153,14 Tagen (= 3,15 Jahre, SAW = 133,34 Tage) bei den Patienten ohne Rezidiv und einer mittleren SIT-Dauer von 1181,25 Tagen (= 3,2 Jahre, SAW = 127,32 Tage) der Patienten mit erneuter allergischer Reaktion nach spezifischer Immuntherapie (Signifikanz  $p = 0,49$  mittels T-Test). Abbildung 8 stellt die statistische Verteilung der Therapiedauer in bezug auf das Auftreten eines Rezidivs dar.



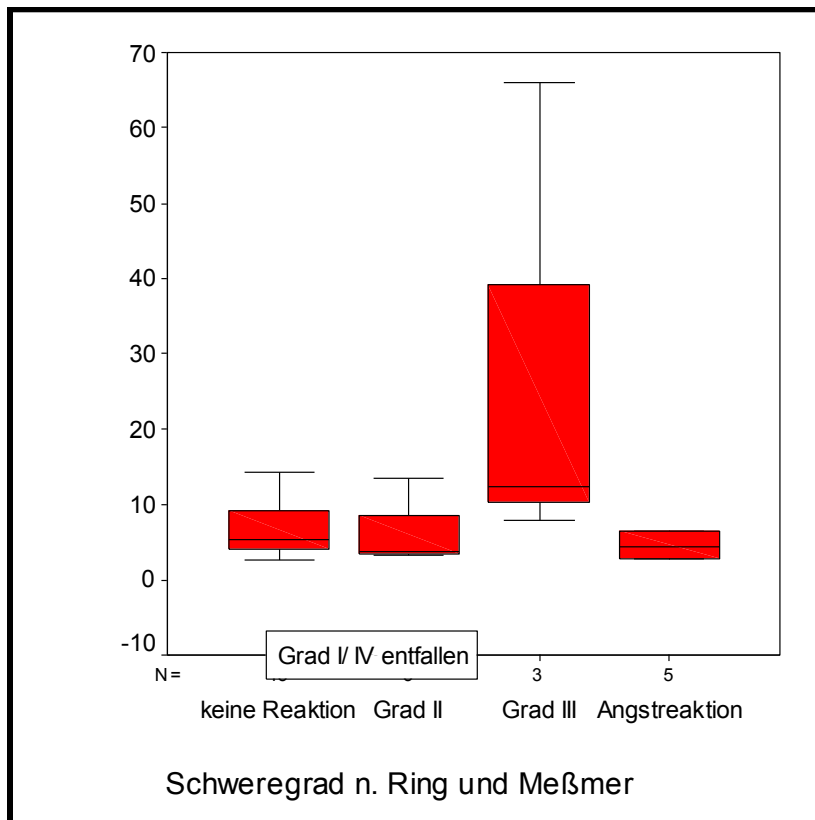
**Abbildung 8** Dauer der spezifischen Immuntherapie in bezug auf ein Rezidiv der Insektengiftallergie (nicht signifikant)

## 5.6 Mastozytose / erhöhte Serumbasistryptase

Bei 26 Patienten, die sich zur Verlaufskontrolle in unserer Ambulanz vorstellten und die initial oder aktuell mit einer schwergradigen Reaktion (Grad III-IV nach Ring und Meßmer, anaphylaktischer Schock) reagierten, erfolgte die Bestimmung der Serumbasistryptase als ein unabhängiger Risikofaktor für eine Insektengiftallergie mit besonders schweren Reaktionen.

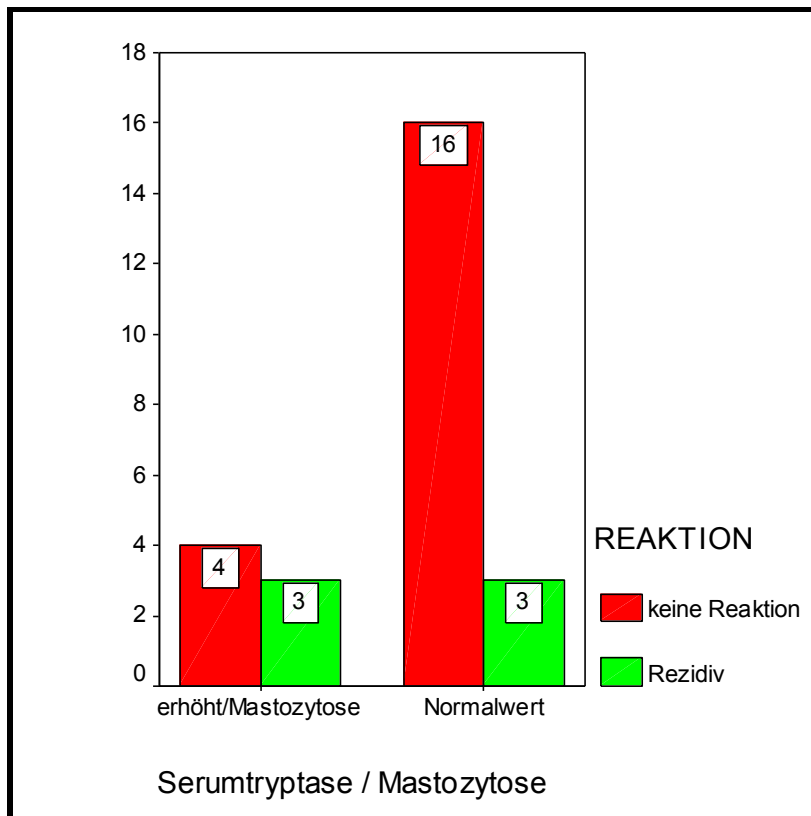
Von den 26 Patienten wiesen 7 (26,9 %) mindestens einen erhöhten Basistryptasewert auf (95.-Perzentile 11,4 µg/l). Folgende Graphik (Abbildung 9) verdeutlicht den Zusammenhang zwischen schwergradiger Reaktion und einer relevanten Erhöhung der Basistryptase.





**Abbildung 9** Rezidivverhältnis in bezug auf eine erhöhte Tryptase bzw. bestehende Mastozytose

Es zeigt sich in der Gruppe der Patienten mit einer schweren Initialreaktion und normalem Tryptasewert eine Rezidivhäufigkeit von 15,7 % (3 von 19 Patienten). Die Patienten mit einer erhöhten Basistryptase und/oder gesicherten Mastozytose weisen eine Rezidivhäufigkeit von 42,8 % auf (3 von 7 Patienten) (s. Abbildung 10), es ergibt sich eine Odds Ratio von 4. Eine Signifikanz der Ergebnisse besteht bei einem  $p=0.293$  nicht.

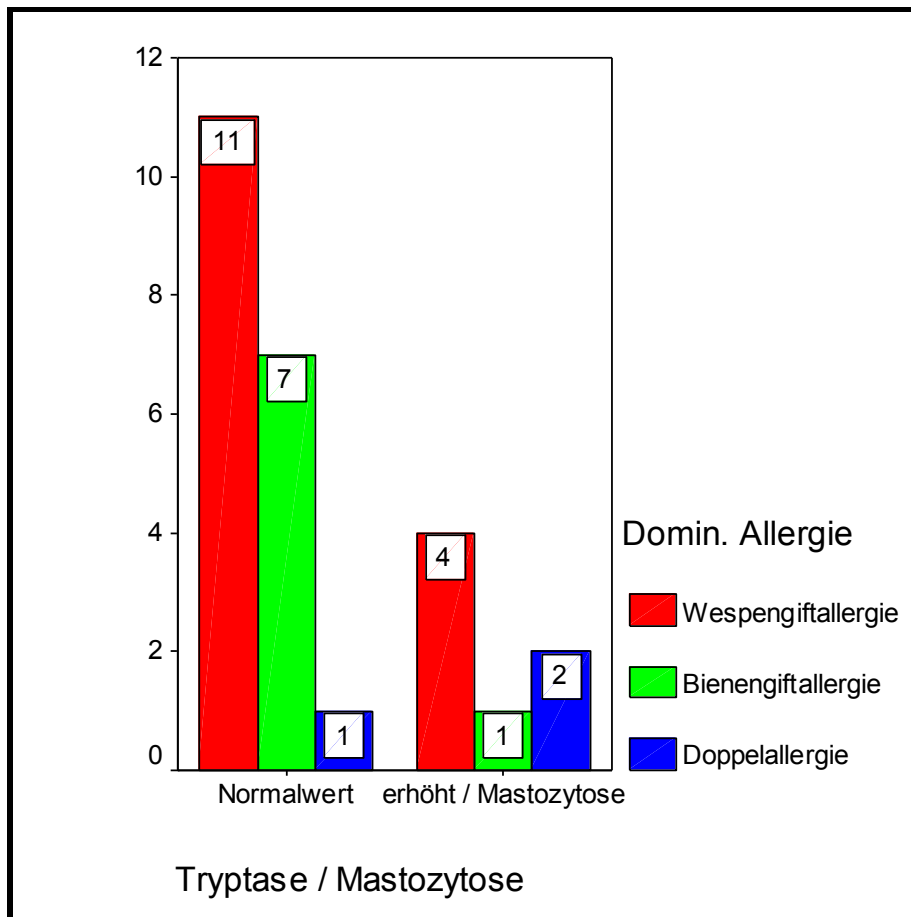


**Abbildung 10 Zusammenhang zwischen erhöhter Basistryptase und Rezidivwahrscheinlichkeit**

In der untersuchten Patientengruppe zeigt sich die Dominanz der Wespengiftallergie, wie Abbildung 11 unterstreicht. Zusätzliche Sensibilisierungen bzw. Kreuzreaktionen wurden für diese Berechnung nicht einbezogen, genutzt wurde lediglich die klinisch relevante Sensibilisierung, die mit einer allergischen Reaktion und somit einer spezifischen Immuntherapie assoziiert war. Patienten mit einer sogenannten „Doppelallergie“ wurden sowohl mit Wespen- als auch mit Bienengift desensibilisiert.

Unter den Patienten mit einem normalen Tryptasewert bestand bei 11 (57,9 %) eine dominierende Wespengiftallergie, bei 7 (36,8 %) eine Bienengiftallergie, lediglich ein Patient (5,3 %) wies eine Doppelallergie auf.

Demgegenüber zeigt sich eine relevante Verschiebung in Richtung einer Doppelallergie bei 2 Patienten (28,6 %) der Patientengruppe mit erhöhter Tryptase bzw. Mastozytose, 4 Patienten (57,1 %) waren vorherrschende Wespengiftallergiker, ein Patient (14,3 %) reiner Bienengiftallergiker. Eine Signifikanz lässt sich aufgrund der geringen Fallzahl nicht beweisen ( $p = 0,696$ ).

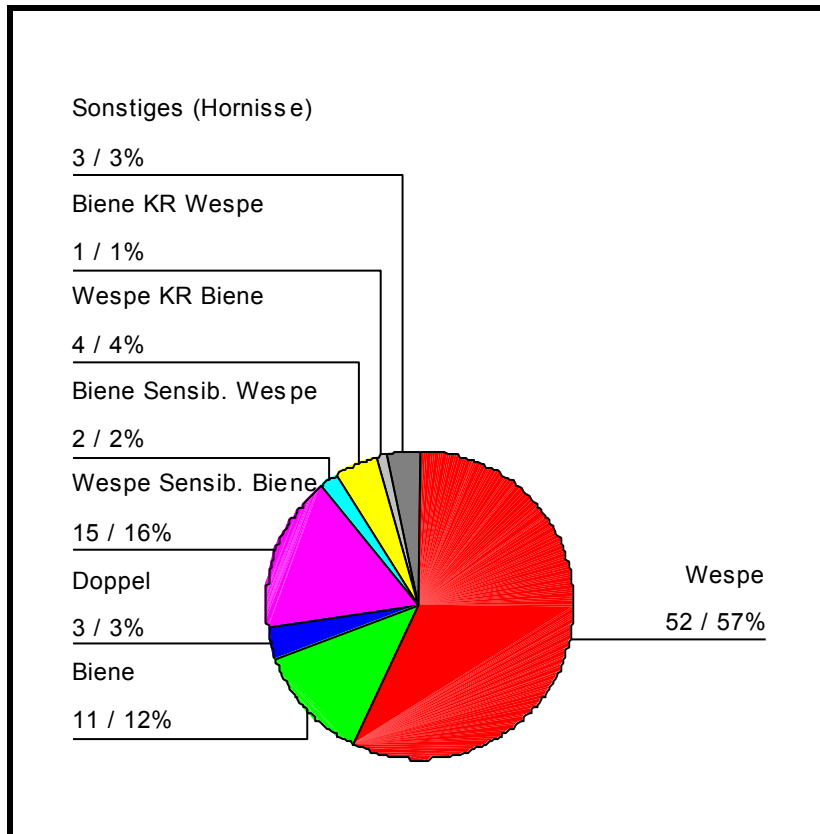


**Abbildung 11 Dominierende Allergie in Bezug auf eine erhöhte Serumtryptase bzw. bestehende Mastozytose (Anzahl der Patienten)**

## 5.7 Art der Sensibilisierung

Im folgenden Diagramm (Abbildung 12) wird die primäre Verteilung der Sensibilisierungen der Patienten im Hinblick auf die verschiedenen Insekten dargestellt. Es zeigt sich eine deutliche Verschiebung hin zur vorwiegenden Wespengiftallergie. Gegensätzlich zur Verteilung im letzten Jahrhundert – damals stand die Bienengiftallergie viel weiter im Vordergrund – finden sich anteilig nur noch wenige Bienengiftallergiker. Den kleinsten Anteil nehmen Patienten mit einer sog. „Doppelallergie“ ein, also Patienten, die gleichermaßen auf Bienen- und Wespengift reagieren und dementsprechend mit beiden Hymenoptergiften therapiert werden. Auch Hornissengiftallergiker sind äußerst selten, sie werden in den weiteren Berechnungen in die Gruppe der Wespengiftallergiker eingeordnet, da zum einen die Giftzusammensetzung der nah verwandten Insekten sehr ähnlich ist, zum anderen

werden die Patienten aus den zuvor angeführten Gründen mit Wespengift therapiert.

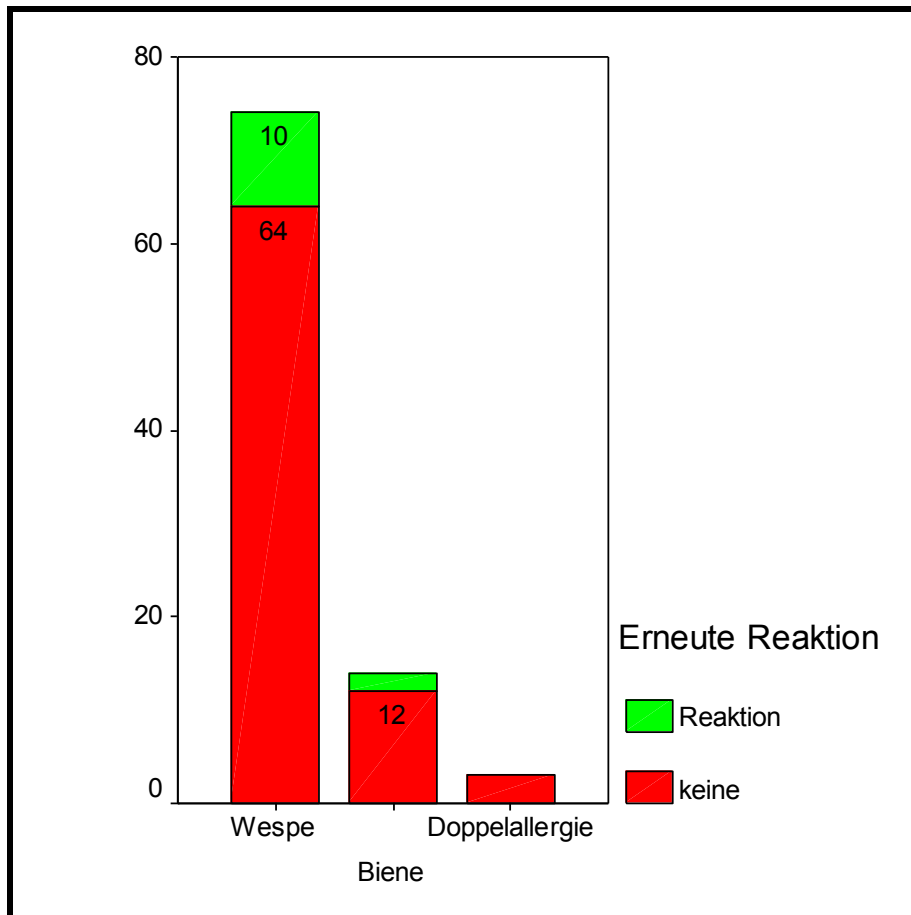


**Abbildung 12** Verteilung der Insektengiftsensibilisierungen (Anzahl der Patienten/ % der Gesamtzahl der Patienten) [Wespe – Wespengiftallergie, Biene – Bienengiftallergie, Doppel – Doppelallergie, Wespe Sensib. Biene – Wespengiftallergie mit Sensibilisierung gegenüber Bienengift, Biene Sensib. Wespe – Bienengiftallergie mit Sensibilisierung gegenüber Wespengift, Wespe KR Biene – Wespengiftallergie mit Kreuzreaktion der insektengiftspezifischen IgE-Antikörper gegenüber Bienengift, Biene KR Wespe – Bienengiftallergie mit Kreuzreaktion der insektengiftspezifischen IgE-Antikörper gegenüber Wespengift, Sonstiges – Hornissengiftallergie]

Im Folgenden werden o. g. Unterkategorien, d. h. zusätzliche Sensibilisierungen bzw. Kreuzreaktionen, in die Hauptsensibilisierungen zusammengefasst, um eine übersichtlichere Darstellung zu gewährleisten.

Von den 74 Wespengiftallergikern reagierten nur 10 (13,5 %) erneut nach einem Wespenstich. Ein ganz ähnliches Verhältnis findet sich mit 2 (14,3 %) erneut reagierenden Patienten innerhalb der 14 Bienengiftallergiker (OR = 1,1). Die drei gleichermaßen auf Bienen- wie Wespengift reagierenden Patienten wiesen allesamt

kein Rezidiv auf und vertrugen Insektenstiche nach erfolgter spezifischer Immuntherapie mit beiden Giften problemlos. Signifikante Unterschiede in den drei Gruppen fanden sich nicht. Abbildung 13 zeigt die Verteilung der Patienten mit Rezidiv auf die unterschiedlichen im Vordergrund stehenden Sensibilisierungen.



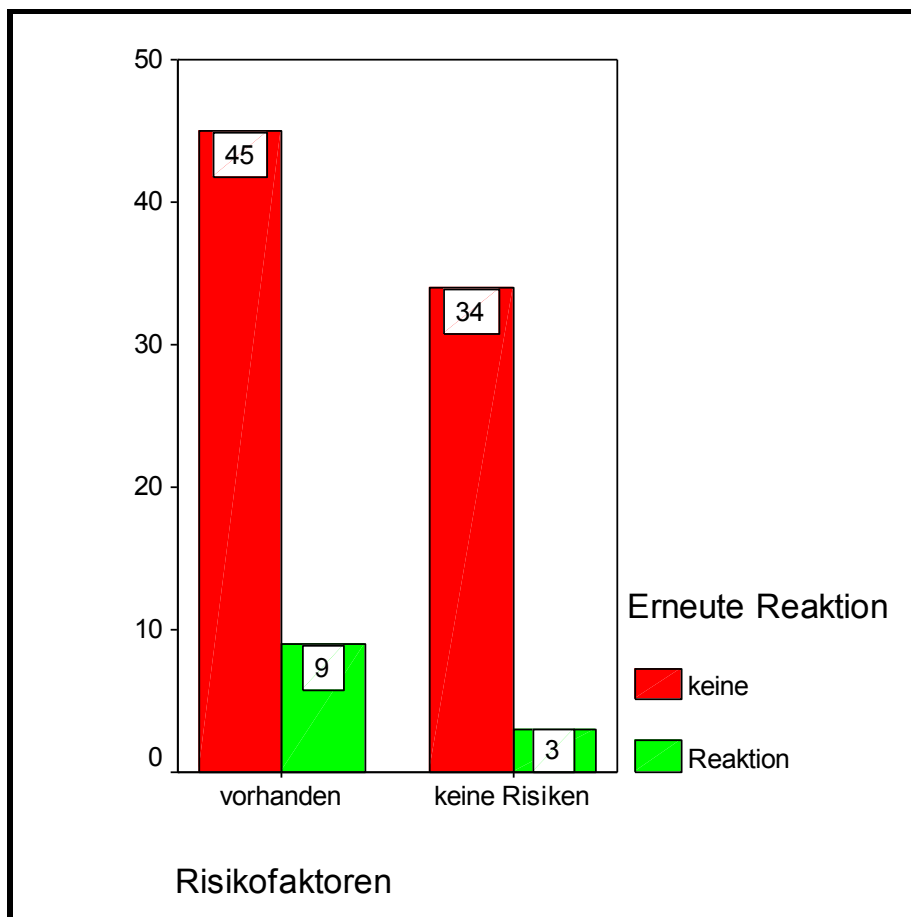
**Abbildung 13** Verteilung der vorwiegenden Allergie in bezug auf die Rezidivhäufigkeit (Anzahl der Patienten)

## 5.8 Einfluss anderer Risikofaktoren / Begleiterkrankungen

In der Literatur werden verschiedene Umstände bzw. Erkrankungen als Risikofaktoren für schwerere allergische Reaktionen betrachtet. Erfasst wurden daher kardiovaskuläre Erkrankungen, Asthma bronchiale, die Einnahme bestimmter, als riskant erachteter Medikamente ( $\beta$ -Blocker, nichtsteroidale Antirheumatika, ACE-Inhibitoren), die bereits gesondert beschriebene erhöhte Basistryptase bzw. Mastozytose, sonstige schwere Begleiterkrankungen, erhöhte Insektengiftexposition oder eine Kombination der

genannten Faktoren.

Unter unseren 54 Patienten mit mindestens einem der o.g. Risikofaktoren fand sich ein mit 9 (9,9 %) relevant erhöhter Anteil an Patienten mit Rezidiv im Gegensatz zu den 3 (3,3 %) 37 Patienten mit Rezidiv aber ohne vorhandene Risiken. Abbildung 14 verdeutlicht diese Verteilung.



**Abbildung 14** Vorhandensein von Risikofaktoren in bezug auf die Rezidivrate

Die Odds Ratio ist deutlich erhöht auf  $OR = 2,3$  für Patienten mit vorhandenem Risikofaktor, ein Rezidiv zu erleiden. Mit einem  $p = 0,347$  sind die Unterschiede jedoch aufgrund der geringen Fallzahlen nicht als signifikant zu betrachten.

Als hauptsächliche Begleiterkrankungen fanden sich Erkrankungen des allergischen Formenkreises (19), hierunter das Asthma bronchiale (5) und die allergische Rhinitis (3), Schilddrüsenerkrankungen (15), Diabetes mellitus (3), andere metabolische

Störungen (12) und Tumorerkrankungen (2) sowie Histaminintoleranz (1) zu nennen. Unter den kardiovaskulären Erkrankungen sind v.a. die arterielle Hypertonie sowie die hypertensive Herzerkrankung (17) sowie andere Herzerkrankungen (2) aufzuführen. Dagegen wiesen 29 (32 %) der Patienten keinerlei Risikofaktoren auf.

Abbildung 15 zeigt die Verteilung verschiedener Begleiterkrankungen, wobei jeweils 11 Patienten kardiovaskulär erkrankt waren bzw. mehr als eine Begleiterkrankung aufwiesen. Unter den schweren Comorbiditäten sind die oben genannten sonstigen Erkrankungen zusammengefasst, also z.B. Asthma bronchiale, Diabetes mellitus, Tumorerkrankungen etc..

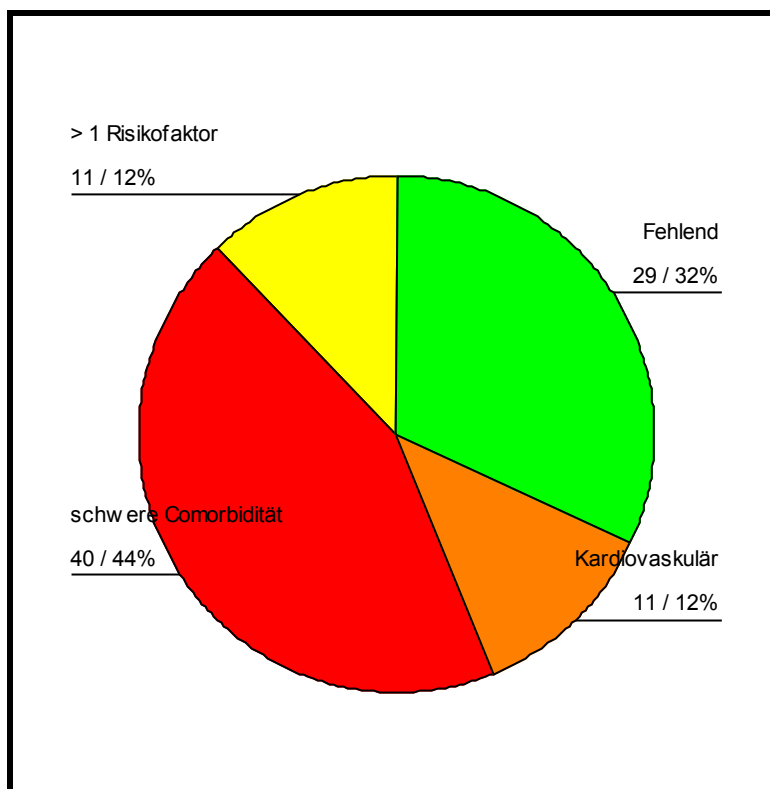


Abbildung 15 Verteilung der Begleiterkrankungen unter allen Patienten (Anzahl der Patienten)

---

## **5.9 Immunologische Parameter zum Ende der spezifischen Immuntherapie**

### **5.9.1 Insektengiftspezifisches IgE**

Laut aktuellen Leitlinien gibt es mehrere Parameter, die zur Entscheidung, ob und wann die spezifische Immuntherapie beendet wird, herangezogen wird. Der insektengiftspezifische IgE-Wert, welcher im Laufe der Therapie üblicherweise deutlich sinkt und z.T. negativ wird, ist einer dieser Parameter. Die Bestimmung erfolgte kurz vor Abschluss der spezifischen Immuntherapie.

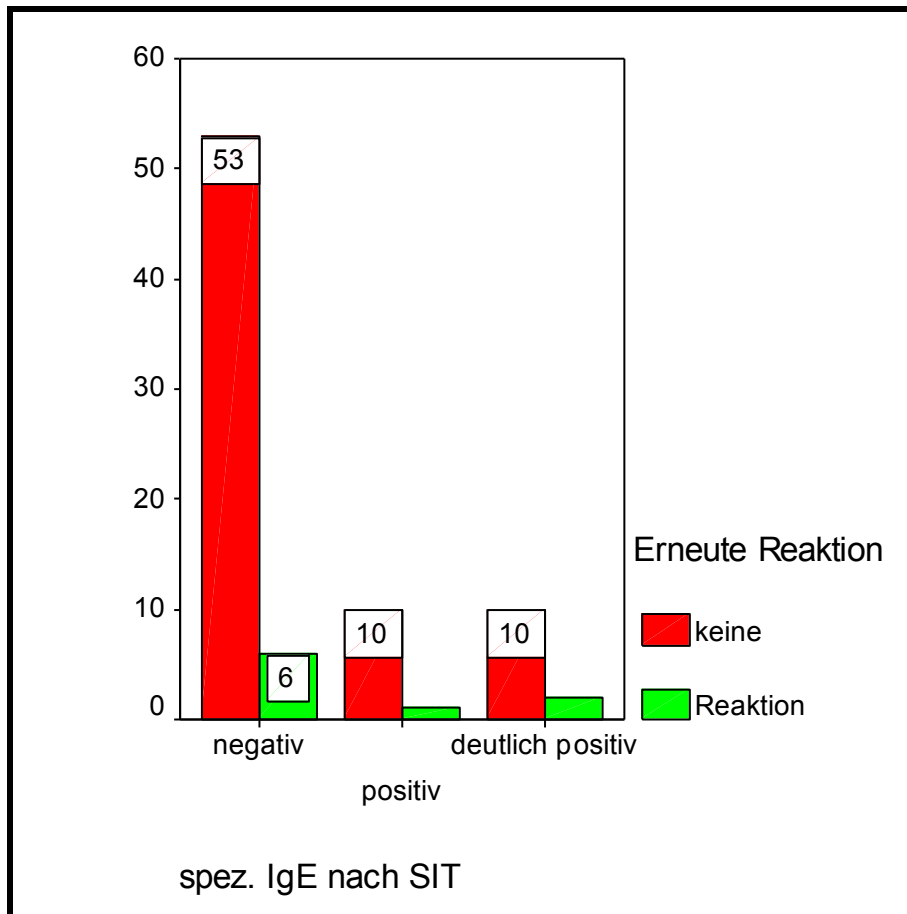
Von 9 Patienten lagen hierfür keine ausreichenden Daten mehr vor, so dass eine Analyse nicht möglich war

In der Analyse wurde der spezifische IgE-Wert in folgende 3 Kategorien eingeteilt:

- 1 – negativ (RAST- bzw. CAP-Klasse 0)
- 2 – positiv (RAST-Klasse I, CAP-Klasse I und II)
- 3 – deutlich positiv (RAST-Klasse  $\geq$  II, CAP-Klasse  $\geq$  III)

Abbildung 16 stellt das Verhältnis der Rezidiv- bzw. Nicht-Rezidivpatienten zum insektengiftspezifischen IgE-Wert zum Abschluss der spezifischen Immuntherapie dar.





**Abbildung 16** Rezidivhäufigkeit in Abhängigkeit vom spezifischen IgE zum Ende der SIT (Anzahl der Patienten)

Von den 59 Patienten mit negativem spezifischem IgE-Wert zu SIT-Ende erlitten 6 (10,2 %) versus 53 (89,8 %) eine erneute allergische Reaktion.

Vergleichbare Zahlen finden sich für die 11 Patienten mit positivem spezifischem IgE mit einem (9,1 %) Patienten mit Rezidiv im Gegensatz zu 10 (90,9 %) ohne Rezidiv.

Ein minimaler Unterschied zeigt sich für die 12 Patienten mit deutlich erhöhtem hymenopterengiftspezifischem IgE: Hier erlitten 2 (16,7 %) Patienten ein Rezidiv im Gegensatz zu 10 Patienten (83,3 %) ohne erneute allergische Reaktion. Mit einem  $p = 0,846$  ergibt sich keine statistische Signifikanz.

### 5.9.2 Hauttest

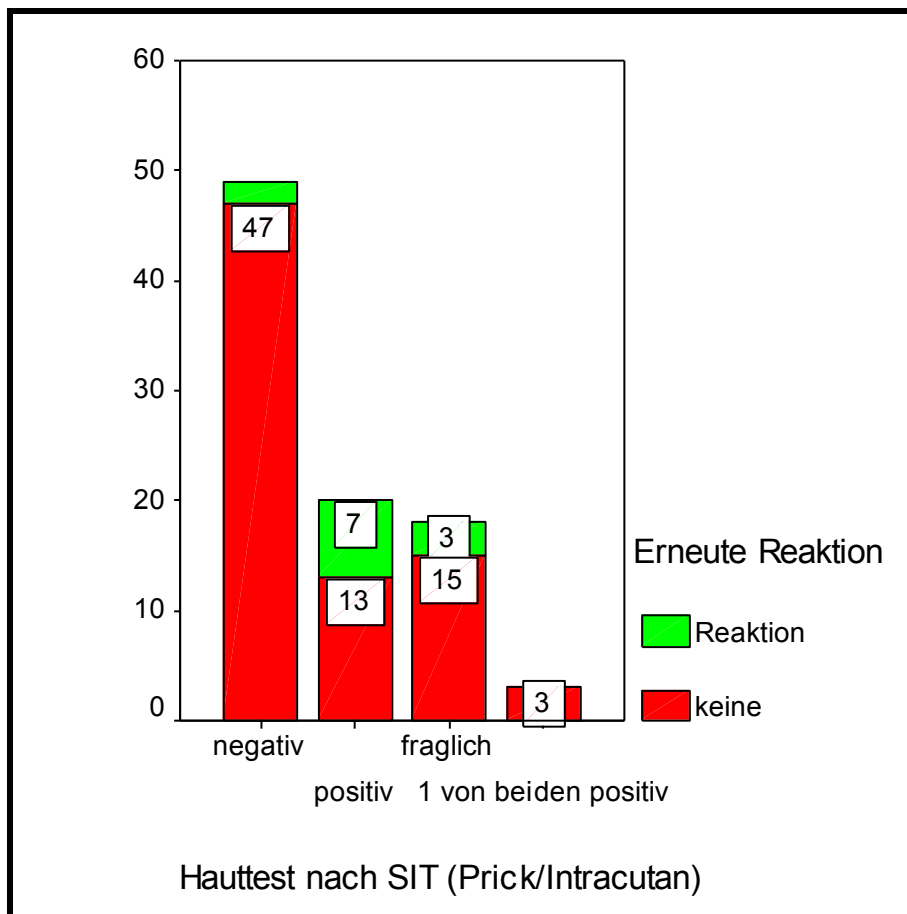
Auch die Hauttestung – ob in Form des Pricktests oder als Intracutantestung – wird als

Entscheidungshilfe zur Beendigung der spezifischen Immuntherapie herangezogen. Üblicherweise sinkt die Hauttestreaktivität über die Jahre der Therapie und wird oft sogar negativ, einigen Patienten bleibt jedoch ein positiver Hauttest erhalten. In solchen Fällen wird die Entscheidung zum Therapiestopp anhand anderer Parameter bzw. aufgrund eines vertragenen Feld- oder Provokationsstiches gestellt.

Von den 49 Patienten mit negativem Hauttest kurz vor Beendigung der spezifischen Immuntherapie reagierten 2 (4,1 %) erneut nach einem Insektenstich. Demgegenüber reagierten 7 Patienten (35,0 %) von 20, die einen noch positiven Hauttest aufwiesen. Dies bedeutet eine Odds Ratio (Erkrankungschance) für Patienten mit anhaltend positivem Hauttest zu Ende der SIT von  $OR = 12,6$  ( $p = 0,008$  signifikant).

Achtzehn Patienten wiesen eine fragliche, d.h. grenzwertige Hautreaktion auf. Von diesen reagierten 3 (16,7 %) erneut. Ein sehr geringer Patientenanteil hatte eine Doppelallergie, wurde also auch mit beiden Insektengiften therapiert, von diesen wiesen 3 zu Ende der SIT noch eine positive Reaktion für eines der beiden Insektengifte auf, keiner dieser Patienten erlitt ein Rezidiv. Für einen Patienten waren keine Hauttestdaten mehr verfügbar.

Abbildung 17 stellt das Auftreten eines Rezidivs in Assoziation mit dem Ergebnis des Hauttests zum Ende der spezifischen Immuntherapie dar.



**Abbildung 17** Abhängigkeit der Rezidivwahrscheinlichkeit vom Hauttestergebnis zu Ende der SIT (Prick/Intracutan) (Anzahl der Patienten) [1 von beiden positiv – bezieht sich auf Patienten mit Doppelallergie, deren Hauttest noch für eines der beiden Insektengifte positiv ist]

### 5.10 Klinische Folgen

Für 11 der Patienten mit erneuter systemischer Insektengiftreaktion wurde als Ergebnis dieser Arbeit die erneute Indikation zur spezifischen Immuntherapie gestellt. Unter diesen war ein Patient mit einer gesicherten Mastozytose mit einer Indikation zur lebenslangen Therapiefortführung. Die Therapie musste jedoch im Verlauf nach Abwägung aller klinischen Aspekte bei Auftreten einer malignen Erkrankung (Prostata-Karzinom) abgebrochen werden. Ein weiterer Patient nahm den vereinbarten Termin zur Therapieeinleitung nicht wahr und stellte sich auch im weiteren Verlauf nicht wieder vor.

Bei 5 Patienten wurde trotz Rezidiv ein zunächst abwartendes therapeutisches Verhalten verfolgt, wobei vor allem bei drei Patienten der fehlende sichere

Sensibilisierungsnachweis ein Hindernis darstellte. Mit diesen Patienten wurden regelmäßige Verlaufskontrollen vereinbart, sie erhielten ihre Notfallmedikamente neu ausgehändigt und wurden ausführlich über die Problematik aufgeklärt. Ein Patient, der unter einer Medikation mit einem  $\beta$ -Blocker stand, wies somit eine, wenn auch relative, Kontraindikation zur Therapie auf. Bei diesem Patienten bestand zudem lediglich eine milde Reaktion mit solitärer Hautbeteiligung und ein weiterer spontaner Feldstich wurde problemlos vertragen.

Eine ältere Patientin lehnte die erneute Therapie aus Altersgründen ab und begründete die Entscheidung zudem mit dem für sie sehr seltenen Auftreten von Insektenstichen.

## **6 Diskussion**

Grundlage dieser Arbeit war die retrospektive Nachbeobachtung von Insektengiftallergikern bis zu 20 Jahre nach Ende ihrer spezifischen Immuntherapie mit Insektengift. Ziele waren die Erfassung der Rezidivhäufigkeit sowie von Risikofaktoren für das Auftreten einer erneuten systemisch allergischen Reaktion.

### **6.1 Die Bedeutung der Insektengiftallergie für das Leben der Patienten**

Das Auftreten von anaphylaktischen Reaktionen im Rahmen einer Insektengiftallergie hat entscheidende Auswirkungen auf Leben, Beruf und Lebensqualität der betroffenen Patienten. Nur wenige Studien wurden zu diesem Thema veröffentlicht. Die bedeutendste Arbeit zeigt, dass die spezifische Immuntherapie nicht nur die Lebensqualität der betroffenen Patienten verbessert, sondern auch, dass diese positiven Effekte die Nachteile (also den zeitlichen Aufwand, die unangenehmen Injektionen usw.) deutlich übertreffen (Oude Elberink et al., 2002). Es gibt jedoch Patienten, die auch mit dem Wissen der erfolgreichen Therapie und nach Erreichen der Erhaltungsdosis unter deutlichen Einschränkungen ihrer Lebensqualität leiden und die sich gehäuft mit der Erkrankung beschäftigen bzw. sogar hierdurch vereinnahmen lassen (Confino-Cohen et al., 1999). Für den Zeitraum nach Beendigung einer spezifischen Immuntherapie existieren keine Daten bezüglich der psychischen Auswirkungen auf das Leben der Patienten.

Diese retrospektive Beobachtungsstudie erbrachte zunächst ein unerwartet geringes Auftreten erneuter Insektenstiche nach Beendigung der spezifischen Immuntherapie bei Patienten mit einer Insektengiftallergie. Trotz des sehr langen Beobachtungszeitraumes von bis zu 20 Jahren wurden 121 Patienten, d.h. 42,6 % aller angesprochenen Patienten, nicht wieder von einem Insekt gestochen. Lerch et al. fanden eine signifikant höhere Stichrate von mehr als 60 % der Patienten innerhalb von 3-7 Jahren nach Beendigung der Therapie (Lerch und Müller, 1998). Viele unserer Patienten begründeten das seltene Auftreten erneuter Stiche mit entsprechenden Verhaltensänderungen in Anwesenheit von Bienen oder Wespen und Vorsichtsmaßnahmen, wie dem Abdecken von Getränken im Freien oder nicht nach sich nähernden Insekten zu schlagen. Zugleich trugen die Angehörigen der Patienten

oft zu den prophylaktischen Maßnahmen bei.

Unter den Patienten mit erneuten Insektenstichen nach Therapieende berichteten 14 von ausschließlich subjektiv wahrgenommenen Symptomen wie Schwindel, Schwächegefühl und Palpitationen, die angesichts einer fehlenden IgE-vermittelten Insektengiftsensibilisierung und in Zusammenschau der Symptome am ehesten als Angst-vermittelte Beschwerden gewertet wurden. Diesbezüglich konnte im Rahmen der durchgeführten Verlaufskontrolle zumindest einem Teil dieser Patienten vermittelt werden, dass aktuell kein erhöhtes Risiko einer erneuten Reaktion besteht und somit ein Teil der Angst genommen werden.

Zusammenfassend hat die Insektengiftallergie auch ohne erneutes Auftreten von Insektenstichen oder gar anaphylaktischen Reaktionen einen anhaltenden Effekt auf das Leben und das Verhalten der betroffenen Patienten und ihrer Umgebung.

## **6.2 Langzeitwirkung der insektengiftspezifischen Immuntherapie**

Mit einer Rezidivinzidenz von 10,2 % (15 von 146 Patienten) ergab sich ein Ergebnis im unteren Bereich der in der Literatur angegebenen Häufigkeit von 10-20 %. Dies spricht für die auch über das Ende der spezifischen Immuntherapie hinaus anhaltende Effektivität der spezifischen Immuntherapie mit Insektengift.

Die Wirksamkeit wird ferner darin deutlich, dass lediglich ein Patient eine schwergradigere Reaktion verglichen mit der Initialreaktion aufwies. Die anderen Patienten reagierten mit leichterem oder vergleichbarem Schweregrad wie im Rahmen der Erstreaktion. Keiner der untersuchten Patienten erlebte eine Grad IV-Reaktion, die einem schweren anaphylaktischen Schock bis hin zum Kreislaufstillstand entspricht.

## **6.3 Latenzzeit zwischen Therapieende und Rezidiv**

Zunächst wurde die Latenz zwischen Therapiebeendigung und einem erneuten Insektenstich untersucht. Grundsätzlich lässt sich annehmen, dass mit zunehmendem zeitlichem Abstand zur Desensibilisierung die Wahrscheinlichkeit einer erneuten allergischen Reaktion zunimmt. Hinweise für einen solchen Zusammenhang zwischen der therapiefreien Zeitspanne und der wiederholten Reaktion auf einen Stich zeigten sich in der durchgeführten Untersuchung: So wurden Patienten, die nicht reagierten ca.

5,3 Jahre nach Therapieende von einer Biene oder Wespe gestochen. Dagegen traten die Stiche der Patienten mit einem Rezidiv im Mittel 7,6 Jahre nach Beendigung der SIT auf, was einem signifikanten Unterschied entsprach.

Zu dieser Fragestellung existieren wenig publizierte Daten, da der zeitliche Abstand der Untersuchungen üblicherweise weniger ausgedehnt war als in der vorliegenden Untersuchung. Eine vergleichbare Studie führten Lerch et al. 1998 durch; der maximale Abstand der spezifischen Immuntherapie zur Befragung der Patienten betrug jedoch 7 Jahre und es bestand eine hohe Reexpositionsrate bereits in den ersten Monaten bis Jahren nach Beendigung der Therapie (Lerch und Müller, 1998). Eine weitere Arbeitsgruppe führte zeitlich definierte Provokationsstiche alle 1-2 Jahre nach SIT-Ende bis maximal 5 Jahre nach Therapieende durch (Golden et al., 1996). Eine aktuelle Übersicht bestätigt ein geringes Ansteigen der kumulativen Rezidivinzidenz 7 Jahre nach Ende der Therapie im Vergleich zu 10 Jahren (Golden, 2010). Zusammengefasst bestätigt sich eine Assoziation zwischen der Latenz seit dem Therapieende und der Wahrscheinlichkeit einer erneuten Reaktion.

Die immunologische Toleranzinduktion während der spezifischen Immuntherapie lässt sich klinisch durch die abnehmende IgE-vermittelte Sensibilisierung im Hauttest und IgE-Antikörper-Nachweis nachvollziehen. Zellbiologischer Hintergrund ist eine veränderte insektengiftspezifische Immunantwort mit Verschiebung der vorherrschenden Th2-Antwort hin zugunsten einer dominierenden Th1-Reaktivität durch eine Induktion der Interleukin-10 Produktion (Bellinghausen et al., 1997). Weiterhin lässt sich in der Frühphase der Therapie ein Anstieg der T-regulatorischen Zellen (Pereira-Santos et al., 2007) sowie des insektengiftspezifischen IgG, insbesondere IgG4, nachweisen, dieser Effekt verschwindet nach 4 Jahren der Therapiefortführung wieder. Die protektive Wirkung hält jedoch in den meisten Fällen an (Golden et al., 1992). Weiterführende Untersuchungen müssen sich mit der Frage beschäftigen, warum es bei manchen Patienten wieder zu einem Verlust der Toleranz kommt.

#### **6.4 Bedeutung der Therapiedauer**

Über die erforderliche Dauer einer Desensibilisierung der Insektengiftallergie wird seit langem kontrovers diskutiert. In den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie für Insektengiftallergiker wird derzeit eine

Therapiedauer von mindestens 3 bis 5 Jahren empfohlen. Ausgenommen sind Patienten mit initial sehr schweren Reaktionen oder mit einer diagnostizierten Mastozytose bzw. einer erhöhten basalen Serumtryptase sowie Patienten mit einer intensiven Insektengiftexposition, denen eine längerfristige, z.T. lebenslange Therapiefortführung empfohlen wird (Przybilla et al., 2011).

Ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit bzw. ohne Rezidiv fand sich für die Dauer der spezifischen Immuntherapie nicht. Bisherige Publikationen belegen einen eindeutigen Zusammenhang zwischen der Dauer der Durchführung der spezifischen Immuntherapie und einem anhaltenden Schutz auch nach Beendigung der Therapie. In der Arbeit von Lerch et al. wurde eine signifikant höhere Rezidivinzidenz von Patienten mit einer SIT-Dauer < 50 Monate im Vergleich zu Patienten, die  $\geq 50$  Monate desensibilisiert wurden, festgestellt (Lerch und Müller, 1998).

Mit einer mittleren Therapiedauer von 3,15 Jahren in der Gruppe der rezidivfreien Patienten versus 3,2 Jahren der Patienten mit Rezidiv konnte dieser Zusammenhang in der untersuchten Patientenauswahl nicht bestätigt werden. Hierbei ist der Aspekt der Vollständigkeit der Daten zu berücksichtigen: viele der Patienten erhielten zwar die Therapieeinleitung in der Universitätsklinik der Friedrich-Schiller-Universität Jena, jedoch erfolgte die Fortführung der Therapie üblicherweise in verschiedenen Hausarzt- bzw. Facharztpraxen heimatortnah. Auch die jährlichen Verlaufskontrollen in der Ambulanz des Universitätsklinikums Jena wurden nicht regelmäßig wahrgenommen.

Auffallend ist zudem die vergleichsweise kurze Dauer der spezifischen Immuntherapie dieser analysierten Patienten. Dies steht unter anderem in Zusammenhang mit den zum Zeitpunkt der Therapie vorliegenden Therapieleitlinien. Beobachtet man die Entwicklung der internationalen Leitlinien zur Therapie der Insektengiftallergie, so geht die Tendenz hin zu einer individualisierten Therapie mit entsprechend längerer Fortsetzung der Hyposensibilisierung (Przybilla et al., 2011).

## **6.5 Allgemeine Risikofaktoren für ein Rezidiv**

In der vorliegenden Arbeit wurden verschiedene Parameter untersucht, die einen möglichen Effekt auf den Langzeitschutz der Therapie besitzen und die eine Hilfestellung in der Identifizierung von Risikopatienten leisten könnten.



Mehrere Arbeiten legen einen Zusammenhang zwischen hoher Stichfrequenz und Rezidivrate nahe (Golden, 2010). Dies ließ sich für die untersuchten Patienten nicht nachvollziehen. Vielmehr fand sich eine allgemein sehr niedrige Insektenstichrate, lediglich 3 Patienten erlitten mehr als 4 Insektenstiche nach Therapieende, nur einer dieser Patienten reagierte erneut systemisch auf den ersten der aufgetretenen Stiche.

Ein signifikanter Geschlechtsunterschied ließ sich in Bezug auf die Rezidivrate nicht nachweisen. Dies entspricht den Ergebnissen anderer Untersuchungen, in denen ebenfalls keine signifikante Assoziation mit dem Geschlecht der Patienten gefunden wurde (Bonifazi et al., 2005).

Mehrere Publikationen stellen einen Zusammenhang zwischen dem auslösenden Insekt und der Rezidivrate fest. So zeigen Bienengiftallergiker im Vergleich zu Wespengiftallergikern nicht nur eine höhergradigere Hautreaktivität und höhere spezifische IgE-Werte, sondern auch eine erhöhte Inzidenz von unerwünschten Therapieebenenwirkungen, Therapieversagen und Rezidiven (15,8 % vs. 7,5 %) (Lerch und Müller, 1998, Müller et al., 1991). Die hier vorgelegte Untersuchung konnte diesen Trend nicht eindeutig bestätigen: Mit einer Rezidivrate von 14,3 % (2/14) der Bienengiftallergiker im Vergleich zu 13,5 % (10/74) der Wespengiftallergiker fand sich kein signifikanter Unterschied.

Andere potentielle Risikofaktoren umfassen die allergische Diathese, kardiovaskuläre Erkrankungen, Schilddrüsenerkrankungen sowie deren Medikation (ACE-Hemmer,  $\beta$ -Blocker) (Przybilla et al., 2011, Bonifazi et al., 2005). Mit einer Odds Ratio von 2,26 besteht tatsächlich ein deutlich erhöhtes, allerdings nicht signifikantes Rezidivrisiko für Patienten, die einen oder mehrere der genannten Faktoren aufweisen, wobei kardiovaskuläre Erkrankungen, Erkrankungen aus dem allergischen Formenkreis sowie Schilddrüsenerkrankungen im Vordergrund standen. Innerhalb der allergischen Sensibilisierungen prädisponiert vor allem ein manifestes Asthma bronchiale für schwergradigere allergische Reaktionen.

## **6.6 Bedeutung der klinischen und immunologischen Parameter für das Rezidivrisiko**

Als Entscheidungshilfe zur Therapiebeendigung werden immunologische Parameter genutzt, die den Grad der Sensibilisierung quantifizieren, und die sich im Laufe der

Therapie meist zurückbilden, z. T. sogar negativ ausfallen. Hierzu zählen der Hauttest (Pricktestung bzw. Intracutantestung) und die Bestimmung des insektengiftspezifischen IgE-Wertes. Allerdings waren diese Werte hinsichtlich der Vorhersage eines Rezidivs wenig aussagekräftig (Bonifazi et al., 2005). Insbesondere das insektengiftspezifische IgE allein besitzt keinen prognostischen Wert. Lediglich ein negativer Intracutantest mit einer Konzentration von 1 µg/ml in Kombination mit negativen IgE-Antikörper-Titern prognostiziert ein relevant erniedrigtes Rezidivrisiko (Müller, 1990, Reisman et al., 1989). Die Anwendung dieser Parameter wird durch die Tatsache begrenzt, dass weder Hauttest noch spezifisches IgE bei einer großen Zahl der Patienten negativ werden (Golden, 2010).

Bei den beobachteten Patienten bestand eine signifikant niedrigere Rezidivrate von 4,1 % versus 35,0 % für Patienten mit negativem Hauttest verglichen mit Patienten mit anhaltender Hauttestsensitivität (Odds Ratio = 12,6) zum Ende der spezifischen Immuntherapie. In der Literatur finden sich zu dieser Fragestellung widersprüchliche Angaben: Mehrere Arbeiten weisen einen signifikanten Zusammenhang zwischen einer persistierenden Hauttestsensitivität und einer erhöhten Rezidivrate nach (Golden et al., 1989, Golden et al., 1996, Golden et al., 1998), in anderen dagegen konnte diese Korrelation nicht festgestellt werden (Müller et al., 1991, Reisman et al., 1989). Entsprechend den bisherigen Veröffentlichungen fand sich auch in der untersuchten Patientengruppe kein signifikanter Zusammenhang zwischen anhaltend erhöhten insektengiftspezifischen IgE-Werten und der Rezidivrate. Neuere Daten zeigen eine bessere Aussagekraft der Bestimmung eines spezifischen IgE-Profiles gegen Individual-Allergene vor, während und nach Beendigung der Therapie (Carballada et al., 2010).

Eindeutige immunologische Parameter für die Vorhersage eines Rezidivs ließen sich mit dieser Arbeit zwar nicht definieren. Es zeichneten sich jedoch Trends ab, die ein weiteres Puzzleteil in der Therapie von Insektengiftallergikern darstellen. Wie bereits dargelegt, konnten auch vergleichbare, z.T. prospektiv, aber stets monozentrisch angelegte Arbeiten nur Hinweise für Rezidivrisikofaktoren bieten.

## **6.7 Die Rolle der Mastozytose bzw. erhöhten basalen Serumtryptase für die Insektengiftallergie**

In den letzten Jahren ist im Hinblick auf das Anaphylaxierisiko im allgemeinen und sehr

schwere anaphylaktische Insektengiftreaktionen im besonderen die Mastozytose bzw. ein erhöhter Serumbasistryptasespiegel ( $> 11,4 \mu\text{g/l}$ ) bzw. die erhöhte Basophilensensitivität in das Blickfeld des wissenschaftlichen Interesses gerückt. Da Mastzellen zu den wichtigsten Effektorzellen der allergischen Reaktion zählen, führt eine Vermehrung der Zellen zu besonders schweren Reaktionen bis hin zum schweren, lebensbedrohlichen anaphylaktischen Schock.

Bei Insektengiftallergikern mit Mastozytose oder einer erhöhten Mastzellreagibilität ist mit schwergradigeren allergischen Reaktionen, vermehrten unerwünschten Therapienebenwirkungen, einem erhöhten Risiko eines Therapieversagens und einem sehr hohen Rezidivrisiko nach Therapiebeendigung zu rechnen (Golden, 2010, Bonadonna et al., 2010).

Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung ließ sich dieser Zusammenhang bestätigen. Die Patienten mit einer initial oder aktuell schwergradigen anaphylaktischen Reaktion wiesen in 26,9 % ( $n = 7$ ) eine erhöhte Tryptasekonzentration im Serum auf. Bei einigen dieser Patienten ließ sich eine Mastozytose, z. T. mit der Ausprägung einer Urticaria pigmentosa nachweisen. Ein kleiner Teil wies aber keine nachweisbaren Organmanifestationen auf. Vereinbar mit anderen Studien zeigte sich für die 7 Patienten mit Mastozytose bzw. erhöhter Tryptase eine Rezidivhäufigkeit von 42,8 % im Gegensatz zu 15,7 % der Patienten mit zwar schwergradiger Initialreaktion aber normalem Tryptasewert. Es konnte zwar aufgrund der niedrigen Fallzahl kein signifikanter Unterschied berechnet werden. Mit einer Odds Ratio von 4 bestätigt sich jedoch der zu erwartende Trend in Richtung eines deutlich erhöhten Rezidivrisikos für die betroffenen Patienten mit erhöhter Serumtryptase.

Bisherige Literaturdaten beschreiben zudem eine Häufung der vorherrschenden Wespengiftsensibilisierung bei Patienten mit erhöhter Tryptase bzw. Mastozytose.

Die hier beobachtete Dominanz der Wespengiftallergie für Patienten mit erhöhter Tryptase ( $n = 4$ , 57,1 %) ist mit Beobachtungen anderer Studien vergleichbar (Niedoszytko et al., 2009). Auffallend war jedoch zusätzlich eine Häufung mit einer klinisch relevanten Doppelallergie: 2 (28,6 %) Patienten wiesen sowohl eine Wespen- als auch Bienengiftallergie auf und wurden deshalb mit beiden Insektengiften desensibilisiert. Ein Rezidiv trat bei diesen Patienten nicht auf.

## 6.8 Klinische Konsequenzen dieser Studie

Für 11 Patienten wurde die Indikation zur erneuten spezifischen Immuntherapie mit Insektengift gestellt, da ein therapiebedürftiges Rezidiv ihrer Insektengiftallergie diagnostiziert wurde.

Die Resonanz der Untersuchung war für die Patienten, die sich zur Verlaufskontrolle vorstellten, überwiegend positiv. Viele Patienten waren für die Möglichkeit der allergologischen Vorstellung dankbar. Insbesondere weibliche Insektengiftallergiker berichteten über eine große Angst, wieder gestochen zu werden und allergisch zu reagieren. Die Untersuchung vermittelte diesen Patienten Sicherheit und trug zum gelasseneren Umgang mit Insekten bei.

Die vorliegende Untersuchung zeigte jedoch auch, dass die Insektengiftallergie oft nicht ausreichend ernst genommen wird. Hierfür spricht die niedrige Zahl der beantworteten Fragebögen bzw. der Patienten, die die Möglichkeit zur ambulanten Verlaufskontrolle wahrnahmen. Obwohl die deutschen Leitlinien zur Diagnostik und Therapie von Insektengiftallergien jährliche Verlaufskontrollen auch nach Beendigung der spezifischen Immuntherapie empfehlen, wird dies nur bei einem sehr kleinen Anteil der Patienten wirklich durchgeführt. Die Durchführung der Untersuchung konnte das fehlende Bewusstsein der Patienten und ihrer Hausärzte für die bestehende Möglichkeit eines Rezidivs wecken. Hierzu gehörte auch der Verweis auf die lebenslange Indikation zur Rezeptierung von Notfallmedikamenten für eventuelle anaphylaktische Insektengiftreaktionen. Bis auf wenige Ausnahmen konnte nahezu keiner der Patienten ein vollständiges oder einsatzbereites Notfallset vorweisen. Dies korreliert mit den Daten einer Studie von 2008, in der das Notfallset von Insektengiftallergikern noch während der spezifischen Immuntherapie auf Vollständigkeit, Haltbarkeitsdatum und Fähigkeit zur sachgerechten Anwendung überprüft wurde. Es zeigte sich, dass bei mehr als der Hälfte der Notfallsets das Haltbarkeitsdatum abgelaufen war, weniger als ein Drittel der Patienten war in der Lage, die Medikamente richtig anzuwenden (Fischer et al., 2008). Eine französische Studie demonstrierte zudem, dass die Notfallsets nicht immer leitliniengerecht zusammengesetzt sind (Wessel, 1996). Als Konsequenz der vorliegenden Daten wird in der Ambulanz für Allergologie und klinische Immunologie des Universitätsklinikums der Friedrich-Schiller-Universität seitdem besonderes Augenmerk auf die Vollständigkeit und Weiterverschreibung des Notfallsets auch nach Abschluss der spezifischen Immuntherapie gelegt. Die Patienten werden gesondert

darauf aufmerksam gemacht, auf Haltbarkeit und regelmäßige Rezeptierung zu achten.

## **6.9 Beziehung der eigenen Erfahrungen im Hinblick auf die gültigen Leitlinien**

Berücksichtigt man die aktuellen Therapieleitlinien, so ergaben sich für einige der untersuchten Patienten Konflikte bezüglich der Therapiedauer (Przybilla et al., 2011). Ein Beispiel ist eine ältere Patientin, die durch die Untersuchung mit einer Urticaria pigmentosa diagnostiziert wurde. Sie hatte jedoch bisherige Insektenstiche nach Ende der spezifischen Immuntherapie gut vertragen. Die Indikation zur lebenslangen Therapie wurde mit ihr ausführlich diskutiert, sie entschied sich letztlich mit der Begründung ihres fortgeschrittenen Alters und angesichts fehlender allergischer Reaktionen gegen eine erneute spezifische Immuntherapie mit Insektengift.

Diese Erfahrung bestätigt, dass die Therapieentscheidungen gelegentlich, insbesondere bei Risikopatienten, individuell und in enger Kommunikation mit dem Patienten getroffen werden müssen (Przybilla et al., 2011).

Die empfohlenen jährlichen allergologischen Verlaufskontrollen von Insektengiftallergikern nach spezifischer Immuntherapie können jedoch in Anbetracht der sehr geringen Feldstichrate und der umso geringeren Rezidivrate angesichts zunehmender gesundheitspolitischer Restriktionen kritisch betrachtet werden. Diese Untersuchung legt jedoch nahe, dass jährliche Kontrollen sinnvoll sind. Gründe sind eine Auffrischung der Verhaltensmaßregeln und eine Erneuerung der Notfallmedikation. Zudem können erneute anaphylaktische Reaktionen nach Insektenstichen zügig erfasst werden (Przybilla et al., 2011).

## **6.10 Limitationen der Studie**

Insgesamt ist die Aussage dieser retrospektiven Untersuchung vor allem durch die letztlich geringen Fallzahlen begrenzt. Obwohl primär eine sehr hohe Anzahl von Patienten (n = 789) angeschrieben wurde, war die Bereitschaft zur Antwort oder Verlaufsuntersuchung relativ gering (n = 271, 34,4 %), auch war ein nicht unbeträchtlicher Anteil der ehemaligen Patienten nicht mehr unter der bekannten Adresse erreichbar (n = 190, 24,1 %). Schließlich beschränkte sich die Analyse auf die

vollständig erhaltenen Datensätze von betroffenen Patienten, was z. T. aufgrund des langen Untersuchungszeitraumes und der z. T. fehlenden Patientenangaben in den Fragebögen nicht für alle in Frage kommenden Patienten zutraf ( $n = 91$  von  $n = 271$ ). Darüber hinaus erschienen nicht alle Patienten zu den empfohlenen jährlichen ambulanten Verlaufskontrollen.

Eine weitere Einschränkung ist der retrospektive Charakter der Untersuchung, der eine randomisierte Analyse vergleichbarer Gruppen ausschließt und somit die Aussagekraft der Daten einschränkt. Andererseits ist eine prospektive Untersuchung über einen vergleichbar langen Zeitraum aufgrund der hohen drop-out-Rate nur sehr schwer realisierbar.

Einschränkend für die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit ist zudem die Datenerfassung mittels eines Fragebogens, was einen systematischen Fehler vor allem im Hinblick auf die Rezidivinzidenz beinhalten kann. Es besteht die Möglichkeit, dass sich vor allem Patienten, die wieder allergisch reagierten, durch den Fragebogen angesprochen fühlten und sich demzufolge einer ambulanten Diagnostik bei uns unterzogen.

Im Vergleich zu anderen vergleichbaren Studien traten nur wenig spontane Insektenstiche im Untersuchungszeitraum auf, dies könnte zusätzlich für die niedrige Rezidivrate verantwortlich sein.

Weiterhin ist auch die Inzidenz der Bienengiftallergie im Vergleich zur Wespengiftallergie in den letzten Jahrzehnten relevant im Rückgang begriffen, was eine Analyse dieser abnehmenden Patientenpopulation erschwert. Ursache ist ein allgemeiner Rückgang von Bienenvölkern weltweit sowie die Abnahme der Imkertätigkeit (Mauss, 2003, Spivak et al., 2011).

### **6.11 Stärken der Studie**

Die besondere Stärke dieser Arbeit liegt in dem sehr langen Untersuchungszeitraum. Insgesamt liegen für diese klinisch relevante Fragestellung kaum Langzeitdaten vor. Der maximale Beobachtungszeitraum vergleichbarer Arbeiten liegt bei bis zu 7 Jahren, eine Arbeit untersuchte Patienten bis zu 10 Jahre nach Therapieende. Für viele junge Patienten können so kaum befriedigende prognostische Aussagen getroffen werden. Der in dieser Studie betrachtete Zeitraum von bis zu 20 Jahren ermöglicht neue

Aussagen über den Langzeiteffekt der Insektengifthyposensibilisierung.

## **6.12        Ausblick**

Langfristig ist die Erstellung eines deutschlandweiten Registers von Insektengiftpatienten überdenkenswert mit dem Hintergrund einer multizentrischen, groß angelegten langfristigen Datensammlung und Analyse weiterer Faktoren, die Hinweise für ein Rezidiv darstellen können.

Vorbild könnte das im deutschen Sprachraum von Fr. Prof. Dr. Margitta Worm (Anaphylaxie-Team der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin) eingerichtete Anaphylaxieregister sein ([www.anaphylaxienet.de](http://www.anaphylaxienet.de)).

Zudem besteht weiterer Forschungsbedarf im Hinblick auf die Frage, warum ein Teil der Patienten nach Therapieende die Toleranz gegenüber Insektengift wieder verliert.

## 7 Schlussfolgerungen

Diese monozentrische, retrospektive Langzeitbeobachtung von Insektengiftallergikern über einen Zeitraum bis zu 20 Jahren nach Beendigung der spezifischen Immuntherapie in der Ambulanz für Allergologie des Universitätsklinikums der Friedrich-Schiller-Universität Jena ergab mit 10,2 % eine relativ niedrige Rezidivrate in Verbindung mit einer hohen Zahl von Patienten (42,6 %), die nach ihrer Therapie nie wieder von einem Insekt gestochen wurden. Der gute Therapieeffekt spiegelte sich nicht nur in der niedrigen Rezidivrate sondern auch in der Tatsache wieder, dass die meisten Patienten bei einem weiteren Stich nur leichte oder mittelschwere allergische Reaktionen zeigten. Nur in einem Fall war die Reaktion schwergradiger als die Initialreaktion. Dies bestätigt die Sinnhaftigkeit der Therapie, die jedoch nur bei lebenslanger Therapiefortführung einen dauerhaften Schutz erreicht.

Als Risikofaktoren für ein Rezidiv fand sich weder ein geschlechtsspezifischer Zusammenhang, noch konnte eine zu erwartende höhere Rezidivrate für Bienengiftallergiker im Vergleich zu Wespengiftallergikern nachgewiesen werden.

Es zeigte sich jedoch, dass das Risiko, erneut allergisch zu reagieren, mit zunehmendem zeitlichem Abstand nach Beendigung der SIT steigt. Weiterhin besitzen Patienten, die zum Ende der spezifischen Immuntherapie noch einen positiven Hauttest (Prick, Intracutan) aufweisen, ein mehr als 12mal höheres Rezidivrisiko als Patienten mit negativem Hauttest besitzen. Ein Zusammenhang für ein persistierend erhöhtes spezifisches IgE am Therapieende mit einer erhöhten Rezidivhäufigkeit ließ sich dagegen nicht nachweisen. Als unabhängiger Risikofaktor für eine deutlich erhöhte Rezidivwahrscheinlichkeit mit einer Odds Ratio von 4 erwies sich die Mastozytose bzw. der erhöhte Serumbasistryptasewert (95. Perzentile 11,4 µg/l).

Als Konsequenz aus den Ergebnissen der Untersuchung bestand für 11 Patienten die Indikation für eine erneute spezifische Immuntherapie mit Insektengift. Diese Therapieentscheidungen müssen z.T. individuell getroffen werden und sollten aus einer ausführlichen Diskussion mit dem Patienten resultieren.

Leitliniengerechte regelmäßige Verlaufskontrollen auch nach Ende der spezifischen Immuntherapie mit Insektengift sind sinnvoll, insbesondere, um das allgemein unterschätzte Rezidivrisiko frühzeitig zu erfassen und das Vorhandensein sowie die Qualität des Notfallsets überprüfen zu können. Diesbezüglich ist weitere



Aufklärungsarbeit sowohl von Hausärzten als auch Patienten notwendig, um auf das Risiko einer erneuten Reaktion aufmerksam zu machen.

Weiterer Forschungsbedarf besteht in der Frage der Therapiedauer, welche bisher nicht abschließend geklärt ist. Zudem ist es notwendig herauszufinden, warum ein großer Teil der Patienten auch nach Therapieende geschützt bleibt, ein Teil jedoch die erworbene Toleranz gegenüber Insektengift wieder verliert.

---

## 8 Literatur- und Quellenverzeichnis

- (1) Akin C. 2010. Anaphylaxis and mast cell disease: what is the risk? *Curr Allergy Asthma Rep*, 10:34-38.
- (2) Bellinghausen I, Metz G, Enk AH, Christmann S, Knop J, Saloga J. 1997. Insect venom immunotherapy induces interleukin-10 production and a Th2-to-Th1 shift, and changes surface marker expression in venom-allergic subjects. *Eur J Immunol*, 27:1131-1139.
- (3) Bilò BM , Ruëff F , Mosbech H, Bonifazi F, Oude-Elberink JN, EACCI Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity. 2005. Diagnosis of Hymenoptera venom allergy. *Allergy*, 60:1339-1349.
- (4) Bonadonna P, Perbellini O, Passalacqua G, Caruso B, Colarossi S, Dal Fior D, Castellani L, Bonetto C, Frattini F, Dama A, Martinelli G, Chilosi M, Senna G, Pizzolo G, Zanotti R. 2009. Clonal mast cell disorders in patients with systemic reactions to Hymenoptera stings and increased serum tryptase levels. *J Allergy Clin Immunol*, 123:680-686.
- (5) Bonadonna P, Zanotti R, Müller U. 2010. Mastocytosis and insect venom allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 10:347-353.
- (6) Bonifazi F, Jutel M, Bilò BM, Birnbaum J, Müller U, EAACI Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity. 2005. Prevention and treatment of hymenoptera venom allergy: guidelines for clinical practice. *Allergy*, 60:1459-1470.
- (7) Brockow K, Jofer C, Behrendt H, Ring J. 2008. Anaphylaxis in patients with mastocytosis: a study on history, clinical features and risk factors in 120 patients. *Allergy*, 63:226-232.
- (8) Carballada F, Boquete M, Núñez R, Lombardero M, de la Torre F. 2010. Follow-up of venom-immunotherapy (VIT) based on conventional techniques and monitoring of immunoglobulin E to individual venom allergens. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 20:506-513.
- (9) Castells M, Austen KF. 2002. Mastocytosis: mediator-related signs and symptoms. *Int Arch Allergy Immunol*, 127:147-152.
- (10) Engel T, Heinig JH, Weeke ER. 1988. Prognosis of patients reacting with

urticaria to insect sting. Results of an in-hospital sting challenge. *Allergy*, 43:289-293.

- (11) Confino-Cohen R, Melamed S, Goldberg A. 1999. Debilitating beliefs, emotional distress and quality of life in patients given immunotherapy for insect sting allergy. *Clin Exp Allergy*, 29:1626-1631.
- (12) Escribano L, Akin C, Castells M, Schwartz LB. 2006. Current options in the treatment of mast cell mediator-related symptoms in mastocytosis. *Inflamm Allergy Drug Targets*, 5:61-77.
- (13) Fischer J, Knaudt B, Caroli UM, Biedermann T. 2008. Factory packed and expired – about emergency insect sting kits. *J Dtsch Dermatol Ges*, 6:729-733.
- (14) Gawlik R. 2003. Long-term effectiveness of insect venom specific immunotherapy [Abstract]. *Pol Merkur Lekarski*, 14:703-704.
- (15) Golden DB. 2001. Discontinuing venom immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 1:353-356.
- (16) Golden DB. 2010. Long-term outcome after venom immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 10:337-341.
- (17) Golden DB, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM. 2000. Survey of patients after discontinuing venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*, 105:385-390.
- (18) Golden DB, Kagey-Sobotka A, Norman PS, Hamilton RG, Lichtenstein LM. 2004. Outcomes of allergy to insect stings in children, with and without venom immunotherapy. *N Engl J Med*, 351:668-674.
- (19) Golden DB, Addison BI, Gadde J, Kagey-Sobotka A, Valentine MD, Lichtenstein LM. 1989. Prospective observations on stopping prolonged venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*, 84:162-167.
- (20) Golden DB, Kwiterovich KA, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM. 1998. Discontinuing venom immunotherapy: Extended observations. *J Allergy Clin Immunol*, 101:298-305.
- (21) Golden DB, Kwiterovich KA, Kagey-Sobotka A, Valentine MD, Lichtenstein LM. 1996. Discontinuing venom immunotherapy: outcome after five years. *J Allergy Clin Immunol*, 97:579-587.

- (22) Golden DB, Lawrence ID, Hamilton RH, Kagey-Sobotka A, Valentine MD, Lichtenstein LM. 1992. Clinical correlation of the venom-specific IgG antibody level during maintenance venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*, 90:386-393.
- (23) Guenova E, Volz T, Eichner M, Hoetzenecker W, Caroli U, Griesinger G, Burow G, Mitev V, Biedermann T. 2010. Basal serum tryptase as risk assessment for severe Hymenoptera sting reactions in elderly. *Allergy*, 65:919-923.
- (24) Haeberli G, Bronnimann M, Hunziker T, Muller U. 2003. Elevated basal serum tryptase and hymenoptera venom allergy: relation to severity of sting reactions and to safety and efficacy of venom immunotherapy. *Clin Exp Allergy*, 33:1216-1220.
- (25) Hamilton RG, Wiesenauer JA, Golden DBK, Valentine MD, Adkinson FA. 1993. Selection of Hymenoptera venoms for immunotherapy on the basis of patient's IgE antibody crossreactivity. *J Allergy Clin Immunol*, 92:651-659.
- (26) Hemmer W. 2009. Kreuzreaktionen zwischen Hymenopterengiftallergenen. *Allergo J*, 18:359-372.
- (27) Hemmer W, Focke M, Kolarich D, Wilson IB, Altmann F, Wöhrl S, Götz M, Jarisch R. 2001. Antibody binding to venom carbohydrates is a frequent cause for double positivity to honeybee and yellow jacket venom in patients with stinging-insect allergy. *J Allergy Clin Immunol*, 108:1045-1052.
- (28) Hemmer W, Focke M, Vieluf D, Berg-Drewniok B, Götz M, Jarisch R. 1998. Anaphylaxis induced by horsefly bites: identification of a 69 kd IgE-binding salivary gland protein from *Chrysops* spp. (Diptera, Tabanidae) by western blot analysis. *J Allergy Clin Immunol*, 101:134-136.
- (29) Hofmann SC, Pfender N, Weckesser S, Huss-Marp J, Jakob T. 2011. Added value of IgE detection to rApi m 1 and rVes v 5 in patients with Hymenoptera venom allergy. *J Allergy Clin Immunol*, 127:265-267.
- (30) Hompes S, Kirschbaum J, Scherer K, Treudler R, Przybilla B, Henzgen M, Worm M. 2008. Erste Daten der Pilotphase des Anaphylaxieregisters im deutschsprachigen Raum. *Allergo J*, 17:550-555.

- (31) Horny HP, Sotlar H, Valent P, Hartmann K. 2008. Die Mastozytose. Deutsches Ärzteblatt, 105:686–692.
- (32) Jarisch R, Hemmer W. 2010. Insektenallergie: Fliege, Mücke, Bremse. Allergologie, 33:86-92.
- (33) Keating MU, Kagey-Sobotka A, Hamilton RG, Yunginger JW. 1991. Clinical and immunological follow-up of patients who stop venom immunotherapy. J Allergy Clin Immunol, 88:339-348.
- (34) King TP, Lu G, Gonzales M, Qian N, Soldatova L. 1996. Yellow jacket venom allergens, hyaluronidase and phospholipase. Sequence similarity and antigenic cross-reactivity with hornet and wasp homologs and possible implications for clinical allergy. J Allergy Clin Immunol, 98:588-600.
- (35) Kroegel C. 1986. Insektenstiche. Immunpathogenese und Pathophysiologie. Dtsch med Wschr, 111:1157-1164.
- (36) Kucharewicz I, Bodzenta-Lukaszyk A, Szymanski W, Mroczko B, Szmitkowski M. 2007. Basal serum tryptase level correlates with severity of hymenoptera sting and age. J Investig Allergol Clin Immunol, 17:65-69.
- (37) Lantner R, Reisman RE. Clinical and immunologic features and subsequent course of patients with severe insect-sting anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol, 84:900-906.
- (38) Lerch E, Müller UR. 1998. Long-term protection after stopping venom immunotherapy: results of re-stings in 200 patients. J Allergy Clin Immunol, 101:606-612.
- (39) Lin RY, Curry A, Pesola GR, Knight RJ, Lee HS, Bakalchuk L, Tenenbaum C, Westfal RE. 2000. Improved outcomes in patients with acute allergic syndromes who are treated with combined H1 and H2 antagonists. Ann Emerg Med, 36:462-468.
- (40) Lockey RF, Turkeltaub PC, Baird-Warren IA, Olive CA, Olive ES, Peppe BC, Bukantz SC. 1988. The Hymenoptera venom study I, 1979-1982: demographics and history-sting data. J Allergy Clin Immunol. 82:370-381.
- (41) Matthys H, Seeger W, Hrsg. 2008. Klinische Pneumologie. 4. Auflage. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 116-117.

- (42) Mauriello PM, Barde SH, Georgitis JW, Reisman RE. 1984. Natural history of large local reactions from stinging insects. *J Allergy Clin Immunol*, 74:494-498.
- (43) Mauss V. 2003. Diversität, Vorkommen, Sammel- und Abwehrverhalten von allergologisch bedeutsamen Bienen und Faltenwespen in Deutschland. *Allergo J*, 12:7-15.
- (44) Moffitt JE, Golden DB, Reisman RE, Lee R, Nicklas R, Freeman T, Deshazo R, Tracy J, Bernstein IL, Blessing-Moore J, Khan DA, Lang DM, Portnoy JM, Schuller DE, Spector SL, Tilles SA. 2004. Stinging insect hypersensitivity: a practice parameter update. *J Allergy Clin Immunol*, 114:869-886.
- (45) Mosbech H, Müller U. 2000. Side-effects of insect venom immunotherapy: results from an EAACI multicenter study. *Allergy*, 55:1005-1010.
- (46) Müller U, Berchtold E, Helbling A. 1991. Honeybee venom allergy: results of a sting challenge 1 year after stopping successful venom immunotherapy in 86 patients. *J Allergy Clin Immunol*, 87: 702-709.
- (47) Müller U, Fricker M, Wymann D, Blaser K, Cramer R. 1997. Increased specificity of diagnostic tests with allergen phospholipase A2. *Clin Exp Allergy*, 27:915-920.
- (48) Müller U, Helbling A, Berchtold E. 1992. Immunotherapy with honeybee venom and yellow jacket venom is different regarding efficacy and safety. *J Allergy Clin Immunol*, 89:529-535.
- (49) Müller UR. 2003. Recombinant Hymenoptera venom allergens. *Allergy*, 57:570-576.
- (50) Müller U. 1989. Insect sting allergy. Clinical aspects, diagnosis and therapy. *Wien Med Wochenschr*, 139:150-156.
- (51) Müller UR. 1988. Insektenstichallergie. Klinik, Diagnostik und Therapie. 1. Auflage. Stuttgart: Gustav-Fischer-Verlag.
- (52) Müller UR. 2005. Bee venom allergy in beekeepers and their family members. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 5:343-347.
- (53) Müller UR, Johansen N, Petersen AB, Fromberg-Nielsen J, Haeberli G. 2009. Hymenoptera venom allergy: analysis of double positivity to honey bee and

- Vespula venom by estimation of IgE antibodies to species-specific major allergens Api m 1 and Ves v 5. *Allergy*. 64:543-548.
- (54) Niedoszytko M, Bruinenberg M, de Monchy J, Wijmenga C, Platteel M, Jassem E, Oude Elberink JN. 2010. Gene expression analysis in predicting the effectiveness of insect venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*, 125:1092-1097.
- (55) Niedoszytko M, de Monchy J, van Doormaal JJ, Jassem E, Oude Elberink JNG. 2009. Mastocytosis and insect venom allergy: diagnosis, safety and efficacy of venom immunotherapy. *Allergy*, 64:1245-1237.
- (56) Oude Elberink JN, van der Heide S, Guyatt GH, Dubois AE. 2009. Immunotherapy improves health-related quality of life of adult patients with dermal reactions following yellow jacket stings. *Clin Exp Allergy*, 39:883-889.
- (57) Oude Elberink JN, de Monchy JGR, van der Heide S, Guyatt GH, Dubois AEJ. 2002. Venom immunotherapy improves health-related quality of patients allergic to yellow jacket venom. *J Allergy Clin Immunol*, 110:174-182.
- (58) Peng Z, Simons FE. 2007. Advances in mosquito allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 7:350-354.
- (59) Pereira-Santos MC, Baptista AP, Melo A et al. 2007. Expansion of Foxp3<sup>+</sup>CD25<sup>bright</sup>CD<sup>+</sup> T cells during specific venom immunotherapy. *Clin Exp Allergy*, 38:291-297.
- (60) Pirquet C. 1906. *Allergie*. Münch Med Wschr, 30:1457.
- (61) Przybilla B, Ring J, Grieshammer B. 1991. Association of features of atopy and diagnostic parameters in hymenoptera venom allergy. *Allergy*, 46:570-576.
- (62) Przybilla B, Ring J, Ruëff F. 2007. Anaphylaxie – Klinisches Bild und Diagnose. *Hautarzt*. 58:1025-1031.
- (63) Przybilla B, Ring J, Wielgosch J. 1988. Der Basophilen-Histamin-Freisetzungstest als diagnostische Methode bei Hymenopterengift-Allergie. *Hautarzt*, 39:662-670.
- (64) Przybilla B, Ruëff F, Walker A, Räwer H, Aberer W, Bauer CP, Berdel D, Biedermann T, Brockow K, Forster J, Fuchs T, Hamelmann E, Jakob T, Jarisch R, Merk HF, Müller U, Ott H, Sitter W, Urbanek R, Wedi B. 2011. Diagnose und

Therapie der Bienen- und Wespengiftallergie. *Allergo J*, 20:318-339.

- (65) Reimers A, Hari Y, Müller U. 2000. Reduction of side effects from ultrarush immunotherapy with honeybee venom by pretreatment with fexofenadine: a double-blind, placebo-controlled trial. *Allergy*, 55:484-488.
- (66) Reisman RE, Lantner R. 1989. Further observations of stopping venom immunotherapy: comparison of patients stopped because of a fall in serum venom-specific IgE to insignificant levels with patients stopped by self-choice. *J Allergy Clin Immunol*, 83:1049-1045.
- (67) Ring J. 2004. *Angewandte Allergologie*. 3. Auflage. München: Urban & Vogel.
- (68) Ring J, Behrendt H, de Weck A. 2010. History and classification of anaphylaxis. *Chem Immunol Allergy*, 95:1-11.
- (69) Ring J, Brockow K, Duda D, Eschenhagen T, Fuchs Th, Huttegger I, Kapp A, Klimek L, Müller U, Niggemann B, Pfaar O, Przybilla B, Rebien W, Rietschel E, Rüeff F, Schnadt S, Tryba M, Worm M, Sitter H, Schultze-Werninghaus G. 2007. Akuttherapie anaphylaktischer Reaktionen. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI), des Ärzteverbandes Deutscher Allergologen (ÄDA), der Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA) und der Deutschen Akademie für Allergologie und Umweltmedizin (DAAU). *Allergo J*, 16:420-434.
- (70) Rüeff F, Bergmann KC, Brockow K, Fuchs T, Gröbl A, Jung K, Klimek L, Müsken H, Pfaar O, Przybilla B, Sitter H, Wehrmann W. 2010. Hauttests zur Diagnostik von allergischen Soforttypreaktionen. *Allergo J*, 19:402-415.
- (71) Rüeff F, Placzek M, Przybilla B. 2006. Mastocytosis and Hymenoptera venom allergy. *J Allergy Clin Immunol*, 6:284-288.
- (72) Rüeff F, Przybilla B. 2008. Nebenwirkungen und Erfolg der Insektengifthyposensibilisierung. *Allergo J*, 14:560-568.
- (73) Rüeff F, Przybilla B, Bilò MB, Müller U, Scheipl F, Aberer W, Birnbaum J, Bodzenta-Lukaszyk A, Bonifazi F, Bucher C, Campi P, Darsow U, Egger C, Haeberli G, Hawranek T, Körner M, Kucharewicz I, Küchenhoff H, Lang R, Quercia O, Reider N, Severino M, Sticherling M, Sturm GJ, Wüthrich B. 2009.



- Predictors of severe systemic anaphylactic reactions in patients with Hymenoptera venom allergy: importance of baseline serum tryptase – a study of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol*, 124:1047-1054.
- (74) Ruëff F, Przybilla B, Biló MB, Müller U, Scheipl F, Aberer W, Birnbaum J, Bodzenta-Lukaszyk A, Bonifazi F, Bucher C, Campi P, Darsow U, Egger C, Haeberli G, Hawranek T, Kucharewicz I, Küchenhoff H, Lang R, Quercia O, Reider N, Severino M, Sticherling M, Sturm GJ, Wüthrich B; European Academy of Allergy and Clinical Immunology Interest Group. 2010. Predictors of side effects during the buildup phase of venom immunotherapy for Hymenoptera venom allergy: the importance of baseline serum tryptase. *J Allergy Clin Immunol*, 126: 105-111.
- (75) Ruëff F, Przybilla B, Müller U, Mosbech H. 1996. The sting challenge test in Hymenoptera venom allergy. Position paper of the Subcommittee on Insect Venom Allergy of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy*, 51:216-225.
- (76) Ruëff F, Wenderoth A, Przybilla B. 2001. Patients still reacting to a sting challenge while receiving conventional Hymenoptera venom immunotherapy are protected by increased venom doses. *J Allergy Clin Immunol*, 108:1027-1032.
- (77) Ruëff F, Werfel S, Przybilla B. 2003. Change of the serum concentration of Hymenoptera venom-specific IgE antibodies after a systemic sting reaction – a possible diagnostic tool? [Abstract] *Allergy*, 58(Suppl. 74):99.
- (78) Sainte-Laudy J, Sabbah A, Drouet M, Lauret MG, Loiry M. 2000. Diagnosis of venom allergy by flow cytometry. Correlation with clinical history, skin tests, specific IgE, histamine and leukotriene C4 release. *Clin Exp Allergy*, 30:1166-1171.
- (79) Saloga J, Klimek L, Buhl R, Mann W, Knop J, Grabbe S, Hrsg. 2011. *Allergologie-Handbuch. Grundlagen und klinische Praxis*. 2. Auflage. Stuttgart: Schattauer-Verlag.
- (80) Schäfer T, Przybilla B. 1996. IgE antibodies to Hymenoptera venoms in the serum are common in the general population and are related to indications of atopy. *Allergy*. 51:372-377.

- 
- (81) Schäfer T. 2009. Epidemiologie der Insektengiftallergie. *Allergo J*, 18:353-358.
- (82) Scherer K, Weber JM, Jermann TM, Krautheim A, Tas E, Ueberschlag EV, Cammarate M, Bircher AJ. 2008. Cellular in vitro assays in the diagnosis of Hymenoptera venom allergy. *Int Arch Allergy Immunol*, 146:122-132.
- (83) Schuberth KC, Lichtenstein LM, Kagey-Sobotka AK, Szkló M, Kwitrovich KA, Valentine MD. 1983. Epidemiologic study of insect allergy in children II. Effect of accidental stings in allergic children. *J Pediatr*, 102:361-365.
- (84) Schumacher MJ, Tveten MS, Egen NB. 1994. Rate and quantity of delivery of venom from honeybee stings. *J Allergy Clin Immunol*, 93:831-835.
- (85) Settiple GA, Chafee FH, Klein DE, Boyd GK, Sturam JH, Freye HB. 1980. Anaphylactic reactions to Hymenoptera stings in asthmatic patients. *Clin Allergy*, 10: 659-665.
- (86) Spivak M, Mader E, Vaughan M, Euliss NH Jr. 2011. The plight of the bees. *Environ Sci Technol*, 45:34-38.
- (87) Sturm GJ, Schuster C, Kranzelbinder B, Wiednig M, Groselj-Strele A, Aberer W. 2009. Asymptomatic sensitization to hymenoptera venom is related to total immunoglobulin E levels. *Int Arch Allergy Immunol*, 148:261-264.
- (88) Valent P, Akin C, Escibano L, Födinger M, Hartmann K, Brockow K, Castells M, Sperr WR, Kluin-Nelemans HC, Hamdy NA, Lortholary O, Robyn J, van Doormaal J, Sotlar K, Hauswirth AW, Arock M, Hermine O, Hellmann A, Triggiani M, Nideszytko M, Schwartz LB, Orfao A, Horny HP, Metcalfe DD. 2007. Standards and standardization in mastocytosis: consensus statements on diagnostics, treatment recommendations and response criteria. *Eur J Clin Invest*, 37:435-453.
- (89) Valent P, Horny HP, Escibano L, Longley BJ, Li CY, Schwartz LB, Marone G, Nuñez R, Akin C, Sotlar K, Sperr WR, Wolff K, Brunning RD, Parwaresch RM, Austen KF, Lennert K, Metcalfe DD, Vardiman JW, Bennett JM. 2001. Diagnostic criteria and classification of mastocytosis: a consensus proposal. *Leuk Res*, 25:603-625.
- (90) Wessel F. 1996. Portable emergency kits prescribed for patients allergic to

hymenoptera venoms. Allerg Immunol, 28:282-287.

Fragebogen

- ☐ Ich nehme gerne an einer Kontrolle teil. Wunschtermine: .....
- ☐ Ich kann nicht an einer Kontrolle teilnehmen. (Auch wenn Sie nicht an einer Kontrolluntersuchung teilnehmen möchten, bitten wir Sie, den Fragebogen auszufüllen und an uns zurück zu senden.)

Sind Sie seit der letzten Hyposensibilisierung erneut von einer Biene oder Wespe gestochen worden?

- ☐ Nein                                      Wenn ☐ ja,

<b>1. Können Sie die Einzelheiten der Stichereignisse schildern?</b>	<b>1. Stich</b>	<b>2. Stich</b>
<b>Datum des Stiches</b>		
<b>Stechendes Insekt</b>  <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 20%;">Biene</div> <div style="width: 80%;"> <input type="checkbox"/> Fraglich  <input type="checkbox"/> Sicher </div> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 20%;">Wespe</div> <div style="width: 80%;"> <input type="checkbox"/> Fraglich  <input type="checkbox"/> Sicher </div> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 20%;">Sonstige(s)</div> <div style="width: 80%;"> .....  <input type="checkbox"/> Fraglich  <input type="checkbox"/> Sicher </div> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 20%;">Unbekannt</div> <div style="width: 80%;"> <input type="checkbox"/> </div> </div>		
<b>Ort des Stiches:</b>		
Gesicht	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Kopfhaut	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hals	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mundschleimhaut/Zunge	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Körper	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Arme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Beine	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sonstiges (Bitte nennen)	<input type="checkbox"/> .....	<input type="checkbox"/> .....
<b>Blieb der Stachel in der Haut stecken?</b>	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Weiß nicht	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Weiß nicht
<b>In welcher Umgebung wurden Sie gestochen?</b> <b>In der Nähe waren</b> Abfall/Abfallkörbe <input type="checkbox"/> Nahrungsmittel/Getränke <input type="checkbox"/> Blumen/Blüten <input type="checkbox"/> Sonstiges (Bitte nennen) <input type="checkbox"/> .....		
<b>Wie kam es zum Stich?</b> <b>(genaue Umstände des Sticheignisses)</b> ..... ..... .....		..... ..... .....
<b>Medikamentenanwendung vor dem Stich (auch Augentropfen berücksichtigen):</b>		

Nein, keine Medikamente Weiß nicht Ja Name des Präparates (bitte nennen)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> .....	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> .....
<b>Örtliche Reaktion auf den Stich:</b>  <b>Nach wievielen Minuten/Stunden? (Bitte nennen)</b>  <b>Größe der Schwellung etwa:</b>  <b>Falls unbekannt:</b>  Kleiner als 10 cm im Durchmesser: <input type="checkbox"/>  Größer als 10 cm im Durchmesser: <input type="checkbox"/>	.....  .....cm  <input type="checkbox"/>  <input type="checkbox"/>	.....  .....cm  <input type="checkbox"/>  <input type="checkbox"/>
<b>Allgemeine Beschwerden nach dem Stich:</b>  <b>Nach wievielen Minuten/Stunden? (Bitte nennen)</b>  Juckreiz am ganzen Körper Hitzegefühl Hautausschlag am ganzen Körper	.....min  <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	.....min  <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

Gesichtsschwellung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Schnupfen, Naselaufen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Rötung der Augenbindehaut	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kloß-/Engegefühl im Hals	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hustenreiz	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Atemnot	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Druck auf der Brust	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Übelkeit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Erbrechen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Harndrang/-abgang	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Stuhldrang/-abgang	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Schwindel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Schwächegefühl	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Herzrasen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Schüttelfrost	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Todesangst	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bewusstlosigkeit (Dauer in Minuten)	<input type="checkbox"/> .....	<input type="checkbox"/> .....
Sonstiges	<input type="checkbox"/> .....	<input type="checkbox"/> .....
<b>2. Haben Sie Notfallmedikamente angewandt?</b>		
Nein	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Ja Angewandte Medikamente (Bitte nennen)	<input type="checkbox"/> ..... .....	<input type="checkbox"/> ..... .....	
<b>3. Erfolgte eine ärztliche Behandlung?</b>  Nein Ja, durch Hausarzt Notarzt Krankenhaus Weiß nicht Welche Behandlung? (Bitte nennen) Name und Anschrift des behandelnden Arztes oder der Klinik:	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ..... ..... ..... ..... .....	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ..... ..... ..... ..... .....	
<b>4. Welchen Beruf üben Sie aus und seit wann?</b> <b>Ggf. frühere Tätigkeiten:</b>	..... ..... .....		
<b>5. Befinden Sie sich Bienenstöcke in Ihrer Umgebung?</b>	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Weiß nicht
<b>6. Bestehen oder bestanden bei Ihnen folgende Krankheiten?</b>  Heuschnupfen Asthma bronchiale	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Weiß nicht



Neurodermitis (atopisches Ekzem)	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Weiß nicht <input type="checkbox"/> Weiß nicht
<b>7. Bestehen oder bestanden bei Ihnen andere Erkrankungen (z.B. Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Tumorerkrankungen, Schilddrüsenerkrankungen u.a.)</b>	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja Welche und seit wann? ..... ..... ..... .....	
<b>8. Liegt derzeit eine Schwangerschaft vor?</b>	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Weiß nicht	<input type="checkbox"/> Ja, in der ..... Woche
<b>9. Nehmen Sie derzeit Medikamente ein?</b>	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja Präparat: ..... Dosis: ..... Präparat: ..... Dosis: ..... Präparat: ..... Dosis: ..... Präparat: ..... Dosis: .....	
<b>10. Erfolgt außer den oben beschriebenen noch weitere Insektenstiche?</b> <b>Wenn ja, schildern Sie</b>	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja Datum: ..... Reaktion: .....	

<b>bitte kurz noch einmal die Umstände und die Reaktionen.</b>		..... Umstände: ..... .....
--	--	-----------------------------------

**Angaben zur Person**

Name: Anne Moeser  
Geburtsdatum: 03.04.1981  
Geburtsort: Wernigerode  
Staatsangehörigkeit: Deutsch  
Familienstand: ledig

**Schulbildung**

1987-1991 Grundschole  
1991-1999 Wilhelm-von-Humboldt-Gymnasium in Nordhausen  
07/1999 Abitur

**Studium**

10/1999-06/2006 Studium der Humanmedizin an der Friedrich-Schiller-Universität Jena  
10/2001 Ärztliche Vorprüfung  
09/2002 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
04/2005 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
05/2006 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

**Beruf**

Seit 07/2006 Assistenzärztin, Universitätsklinikum der Friedrich-Schiller-Universität Jena, Klinik für Innere Medizin I, Abteilung Pneumologie / Allergologie

Jena,

Mein größter Dank gilt Frau PD Dr. med. M. Henzgen für die Überlassung des Themas, die wissenschaftliche Betreuung sowie ihre Geduld und Motivation bei der Anfertigung der Dissertation.

Weiterhin danke ich Herrn Prof. Dr. rer. nat. Dr. med. C. Kroegel für die wissenschaftliche Unterstützung.

Mein Dank gebührt zudem Herrn Dr. rer. nat. Rüdiger Vollandt (Institut für Medizinische Statistik, Informatik und Dokumentation) für die statistische Beratung.

Nicht zuletzt danke ich meiner Familie und meinem Lebensgefährten für die Unterstützung, das Vertrauen und die Geduld.

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist, ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind, mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben:

Fr. PD Dr. med. Margot Henzgen und

Herr Prof. Dr. Dr. Claus Kroegel,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Jena,